

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Prof.Dr.med.dent.Dr.med. H.Harnisch

Häufigkeit der Mißbildungen in West-Berlin von 1956-1964

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Weissenborn
aus Berlin (Potsdam)

1968

Aus der Abteilung für Kiefer-und Gesichtschirurgie
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

Direktor: Prof.Dr.med.dent.Dr.med.H.Harnisch

Häufigkeit der Mißbildungen
in West-Berlin von 1956-1964

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Gabriele Weissenborn
aus Berlin (Potsdam)

Dekan: Professor Dr.med.Hans Heinz Naumann

Referent: Professor Dr.med.dent.Dr.med.Herbert Harnisch

Korreferent: Professor Dr.med.Georg Hörmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6.11.1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
1. "Wahlkämpfe" im Reich der Tiere	6
2. Das tierologische Wahlkämpfensystem	7
3. Systematik und politische Wahlkämpfe des tierologischen Wahlkämpfes	10
4. Wahlkämpfensystem	11
5. Wahlkämpfensystem	12
II. Interaktives System	13
a) Wahlkämpfe	14
b) Wahlkämpfe	15
IN MEMORIAM MEINER MUTTER	17
c) Wahlkämpfe	18
d) Wahlkämpfe	19
e) Wahlkämpfe	20
f) Wahlkämpfe	21
g) Wahlkämpfe	22
h) Wahlkämpfe	23
i) Wahlkämpfe	24
j) Wahlkämpfe	25
III. Statistisches Material der Wahlkämpfe	26
IV. Eigene Untersuchungen	27
1. Wahlkämpfeverteilung der Wahlkämpfe	28
2. Wahlkämpfeverteilung der einzelnen Wahlkämpfe	29
3. Wahlkämpfeverteilung der Wahlkämpfe nach dem Wahlalter der Mutter	30
4. Wahlkämpfeverteilung der Wahlkämpfe nach der Wahlkämpfe	31
5. Wahlkämpfeverteilung	32
6. Wahlkämpfeverteilung	33
V. Gesamtstatistik nach SCHWABE, FABER und WEINSTEIN	34

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
1. "Mißbildungen" im Wandel der Zeit	6
2. Der teratogene Terminationspunkt	7
3. Zeitliche und örtliche Entstehung der teratogenen Schädigung	10
4. Gametopathien	11
5. Chromosomenaberrationen	12
II. Interuterine Noxen	14
a) Hormone	14
b) Infektionen	15
c) Ernährung - Vitaminmangel	17
d) Alter	19
e) Temperatureinflüsse	20
f) Chemische Faktoren	22
g) Sauerstoff	23
h) Medikamente	26
i) Röntgenstrahlen	30
III. Statistisches Material der Nachkriegsjahre	34
IV. Eigene Untersuchungen	42
1. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen	46
2. Häufigkeitsverteilung der einzelnen Mißbil- dungen	48
3. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen nach dem Gebäralter der Mutter	65
4. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen nach der Geburtenfolge	71
5. Geschlechtsverhältnisse	73
6. Lebend-Totgeburten	78
V. Gesamtstatistik nach E I C H M A N N , P A E T Z und W E I S S E N B O R N	80

VI. Zusammenfassung

82

VII. Literaturverzeichnis

85

I. Einleitung

Durch den Anstieg der Mißbildungsfrequenz in den letzten Jahren wurde erneut das Interesse der Mediziner, Sozialhygieniker und Biologen auf die Entstehung kongenitaler Mißbildungen gelenkt, nachdem sie schon nach dem zweiten Weltkrieg vielfach diskutiert worden war. Auf eine Zunahme der neuro-ektodermalen Mißbildungen der Nachkriegsjahre machte im Jahr 1948 G E S E N I U S (37) aufmerksam. 1952 gibt E I C H M A N N (22) eine umfangreiche Statistik über die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung, die in der Dissertation von P A E T Z (76) über das gleiche Thema, gleichfalls Berlin und Umgebung betreffend, fortgesetzt wird. Die E I C H M A N N schen Angaben erfassen die Jahre 1911 bis 1950, die von P A E T Z die Jahre von 1951 bis 1956.

Seit Beginn 1960 wurden in steigendem Maße im Gebiet der Bundesrepublik schwere Extremitäten-Mißbildungen (Dysmelie-Syndrom) von W I E D E M A N N (115) an Neugeborenen festgestellt. So gaben M I L D E N S T E I N und M A S S E N - B A C H (70) eine fünf- bis sechsfache Steigerung dieser speziellen Mißbildungen in ihrer großen Sammelstatistik für die Jahre 1960 bis 1962 an. v. Z I M M E R M A N N (119), der ungefähr 70 % aller Geburten in Hamburg in den Jahren 1960 bis 1962 erfaßte, weist ebenfalls auf einen Anstieg in diesem Zeitraum hin, wie ihn auch S A L L E R (88) für Bayern und M A N Z K E - F A L K (66) für Kiel beobachten konnten.

Nicht nur Deutschland, sondern auch das Ausland, z.B. England, Belgien, Schweden und Italien (S I E V E R S (92)) zeigen ein gehäuftes Auftreten der Mißbildungen, das die Frage der Fruchtschädigungen während der Schwangerschaft durch exogene Faktoren in den Vordergrund der Forschung stellt.

Da die Forschung stets einer Ergänzung durch statistisches Material bedarf, ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die

Häufung der Mißbildungen in West-Berlin in dem Zeitraum von 1956 bis 1964 zu erfassen.

1. "Mißbildungen" im Wandel der Zeiten

Mißbildungen gab es zu allen Zeiten, jedoch wandelte sich im Laufe der Jahrhunderte, dem Fortschritt der Wissenschaft und dem kulturellen Stand eines Zeitalters angepaßt, die Meinung über die Entstehung der Mißbildungen. Mit der Wiederentdeckung der MENDELschen Erbgesetze durch de VRIES (110) und CORRENS (16) und später durch MORGAN (71) und der damit einsetzenden Erbbiologie wurde der seit altersher überbrachte Glaube, der die Ursache der Mißbildungen vom ethischen Wert, also von gut und böse her, zu erklären suchte, abgelöst.

SCHWALBE (90) definiert in seinem Werk "Die Morphologie der Mißbildungen" diese als eine "während der fötalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene, Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist." Dagegen werden Änderungen geringeren Grades als Anomalien bezeichnet.

Somit ist als Mißbildung jene angeborene, nach der Geburt stationär bleibende, pathologisch-anatomisch faßbare, eventuelle Abweichung von der Norm zu betrachten. Unberücksichtigt bleibt dabei die kausale und formale Genese. Und gerade hier hat sich in den letzten Jahren eine große Wende durch die Erkenntnis, daß auch exogene Faktoren Mißbildungen hervorrufen können, gezeigt.

Umfangreiche Arbeiten erscheinen über exogene Schadensmöglichkeiten, so daß SCHWALBE (90) der hereditären Disposition einen relativ geringen Satz von 20 Prozent zuschreibt. Hierdurch erfuhr die deskriptive, anatomisch gefaßte Lehre der Mißbildungen mit ihrer einstigen überwältigenden Vorherrschaft endogener Ursachen eine Wandlung in eine physiologische, kausalgenetische, pränatale.

In den Jahren vor dem letzten Weltkrieg erscheinen die bekannten Arbeiten von VERSCHUER (110). Entgegen vielen anderen Autoren gibt VERSCHUER an, daß Mißbildungen hauptsächlich endogen bedingt sind. Seine Lehre fand während der nationalsozialistischen Zeit allgemeine Anerkennung, obwohl namhafte Autoren wie AXHAUSEN, ROSENTHAL und ÜBERMUTH (zitiert nach GABKA (30)) diesen Standpunkt stark kritisierten.

Die Erkenntnis, daß auch exogene Faktoren an der Entstehung von Mißbildungen verantwortlich gemacht werden können, schränkte die Lehre von VERSCHUER (110) ein. Die schon vor dem zweiten Weltkrieg geäußerte Meinung, daß auch Intoxikationen, Infekte und Ernährungsstörungen der Mutter während der Gravidität für die Entstehung von Mißbildungen von Bedeutung seien, wurde durch zahlreiche Tierexperimente und klinische Beobachtungen in den letzten zwanzig Jahren bestätigt (THALHAMMER (103), KLEBANOW (56)). 1941 beschrieb GREGG ein Mißbildungssyndrom, das durch Rubeoleninfektion der Mutter in dem ersten Graviditätsstrimenon hervorgerufen wird. Neben den im Vordergrund stehenden Störungen beobachtete er gleichzeitig multiple Mißbildungen des Außen-, Mittel- und Innenohres sowie Linsentrübungen mit Blindheit.

Wissenschaftler unserer Zeit wie GABKA, GREBE, NACHTSHEIM (28) vertreten die Ansicht, daß sowohl exogene als auch endogene Faktoren eine Rolle spielen, wobei die exogenen Faktoren den bedeutend größeren Anteil einnehmen.

Forschung und Lehre haben somit dem Begriff "Mißbildung" eine neue Bedeutung gegeben und ihm seinen abwertenden, fast mytischen Sinn, ja, seine Schwere genommen, die der Volksmund seit je gerade in dieses Wort gelegt hat.

2. Der teratogene Terminationspunkt

Der Ätiologie entsprechend, lassen sich angeborene Mißbildungen in endogen und exogen bedingte einteilen. Endogene Störungen sind solche, die durch Fehlerhaftigkeit der männlichen und weiblichen Keimzelle verursacht werden und mit der Be-

fruchtung bereits festgelegt sind. Sie sind somit von der biologischen Wertigkeit früherer Generationen abhängig. Den erblich angeborenen Krankheiten liegt die Veränderung des Genotypus, das heißt, eine feststehende und irreversible Entstehung zugrunde.

Exogene Störungen entstehen bei intakten Keimzellen infolge Störungen der embryonalen Entwicklungsbedingungen des betreffenden Organismus. Diese prae-natalen Schädigungen zeigen je nach den zur Zeit der Schädigung erreichten Entwicklungsstadien der Frucht ein verschiedenes Ausmaß der resultierenden Mißbildungen.

Ogleich erbliche und nichterbliche Entwicklungsanomalien ihrer Ursache nach grundsätzlich verschieden sind, treten sie in Gestalt von Mißbildungen gleichen Typs auf. Diese Imitation eines gewöhnlich genetisch bedingten Bildes durch nichtgenetische Ursachen bezeichnet man als Phänokopie (GOLD-SCHMIDT (37)). Man kann sie experimentell durch Einwirkung verschiedener schädlicher Faktoren auf den Embryo hervorrufen.

Eine genaue Unterscheidung der Mißbildungsursachen ist in vielen Fällen retrospektiv nicht möglich, es sei denn, daß die sorgfältig erhobene Anamnese Auskunft gibt, da sowohl endogene als auch exogene Faktoren oft die gleichen Mißbildungen hervorrufen (G E S E N I U S (37)).

Von großer Bedeutung im Hinblick auf das Ausmaß einer Mißbildung ist der teratogene Terminationspunkt. Tierversuche ergaben, daß die meisten Mißbildungen nicht nur von der Natur des schädigenden Agens, sondern auch von dem Zeitpunkt des Wirksamwerdens der schädigenden Noxe abhängig sind (T Ö N - D U R Y (106)). So zeigen Erfahrungen bei der Rötelnembryopathie (F L A M M (25)) mit ihrer charakteristischen Symptomatik, daß ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Infektionseinwirkung und dem Differenzierungsmuster besteht. Die Beziehungen der Störungen sind aus folgender Tabelle (nach L E N Z (62)) zu ersehen.

Tabelle 1 : Beziehung zwischen Zeitpunkt der Infektion und Form der Mißbildungen bei der Röteln-Embryopathie

Infektion in den Schwangerschaftswochen	Mißbildungen des Embryos
4 - 5	Katarakt
5 - 7	Herzfehler
6 - 14 (8 - 12)	Innenohrschäden
8 - 9	Milchzahndefekt

Gleiche Ergebnisse finden wir bei der Einwirkung von Röntgenstrahlen, worauf später noch genauer eingegangen werden soll.

Versuche von P. C. S V E T L O V (99,100) bestätigen das Bestehen dieser sensiblen Phasen. So konnte der Autor zeigen, daß z.B. bei Ratten eine Hypothermie zu Entwicklungsstörungen der Keimlinge am 9. bis 12. Schwangerschaftstag führt. Diese Tatsache bringen S V E T L O V und K O R S A - K O W A (100) mit der Plazentation und der dadurch bedingten kritischen Phase in Beziehung. Ebenso konnte B O D J A Z I - N E (8) eine erhöhte Empfindlichkeit von Kaninchen- und Mäusekeimlingen in bestimmten Perioden nachweisen. P. C. S V E T L O V (100,101) und seine Mitarbeiter konnten durch weitere Untersuchungen an Rattenembryonen nachweisen, daß durch verschiedene Noxen, wie Röntgenstrahlen, Hypothermie und toxische Dosen von Narkotika, zwei Perioden maximaler Anfälligkeiten gegen Schädigungen vorliegen.

Das erste Maximum fällt auf den vierten Entwicklungstag und hat seine Ursache in einer leichten Schädigung des Implantationsvorganges. Das zweite Maximum liegt, wie bereits erwähnt, am 10. bis 12. Schwangerschaftstag und der damit bedingten Plazentation. Gleiche Ergebnisse konnten S V E T L O V (99) und andere Autoren über die kritische Periode sowohl der Embryonen der Säugetiere als auch der Menschen nachweisen. Wäh-

rend für die niedrigen Wirbeltiere (Vögel, Amphibien) die kritischen Perioden zur Zeit der Gastrulationsstadien, Neurulationsstadien liegen (S T O C K A R D (96), S V E T L O V (98)), finden wir sie bei den Säugetieren zur Zeit der Implantation und der Plazentation (S V E T L O V (99)). Das Studium der pränatalen Pathologie zeigt ferner eine hohe Sterblichkeitsziffer von Embryonen in den verschiedenen Abschnitten der Ontogenese. So konnte der Autor zeigen, daß 45,8 % in den ersten zwei Monaten sterben, wenn man die pränatale Sterblichkeit in 100 % angibt.

Es zeigt sich, daß im Anfang der Schwangerschaft (in der 8. bis 11. Woche) die pränatale Sterblichkeit am höchsten ist, und die wenigsten Früchte in der 32. Woche sterben. Diese Sterblichkeitsziffern sind durch unterschiedliche Empfindlichkeit von männlichen und weiblichen Embryonen bedingt (P F A U N D L E R (78), R A U B E R (82), B R A C H E T (9)).

Am Beginn der Schwangerschaft zeigt sich eine höhere Sterblichkeitshäufigkeit der männlichen Keime, nach dem 7. Monat gleicht sich das Verhältnis beider Geschlechter aus. Diese hohe intrauterine Sterblichkeit der männlichen Früchte wird durch das starke Überwiegen der männlichen zu den weiblichen Zygoten (600 : 100) im ersten Schwangerschaftsmonat ausgeglichen.

3. Zeitliche und örtliche Entstehung der teratogenen Schädigungen

Schon mit der Befruchtung des Eies und nicht erst mit der Geburt beginnt das Dasein des Menschen. Mit ihr wird der Grundstein des sich entwickelnden Lebewesens gelegt, und Vorgänge, die sich in der anschließenden intrauterinen Entwicklung des menschlichen Keimlings abspielen, tragen wesentlich zum Schicksal des geborenen Menschen bei.

Die intrauterine Schädigung in den einzelnen Stadien der

Schwangerschaft ist verschieden hoch. Jede Organanlage durchläuft während ihrer Entwicklung eine kritische Phase, in der der Keimling auf Schädigungen aller Art empfindlich reagiert. So ist die deletäre Wirkung von physikalischen, chemischen und anderen Faktoren auf die embryonalen Organe bekannt. Die einzelnen keimschädigenden Ursachen lassen sich am sinnvollsten nach ihrer zeitlichen und örtlichen Entstehung einteilen, in:

1. Genopathien: das sind echte Erbkrankheiten, die entweder dominant oder rezessiv weitergegeben werden und durch Störungen eines oder mehrerer Gene verursacht werden.
2. Chromosomenaberrationen: das heißt, Störungen der Chromosomenverteilung in den Keimzellen während der Reifeteilung.
3. Gamethopathien: Störungen, der mütterlichen oder väterlichen Keimzelle, durch exogene Noxen oder physische und physikalische Einflüsse.
4. Interuterine Schädigungen: Schädigungen, die die Frucht während der intrauterinen Zeit treffen. Die Störungen der Organogenese in den ersten drei Monaten der Entwicklung bezeichnet man als Embryopathien, während man als Fetopathien Schädigungen der folgenden Monate bezeichnet.

4. Gametopathien

In den Keimzellen ausgelöste genetische Veränderungen werden sich in späteren Generationen auf verschiedene Weise manifestieren, je nachdem es sich um dominante, geschlechtsgebundene oder autosomale rezessive oder um eine Form der Chromosomenaberration handelt.

So wird zum Beispiel bei Kindern, deren Eltern bestrahlt worden waren, autosomale Gen-Mutation mit dominanter Wertung im Fall vollständiger Penetranz phänotypisch sichtbar. Sind die durch die Mutation hervorgerufenen Anomalien schwerwiegend, so wird die Fortpflanzungsfähigkeit gering sein, und

die Allele werden im Lauf weniger Generationen verschwinden. Auch geschlechtsgebundene Allele können in den folgenden Generationen dominant oder rezessiv werden. Sind die betroffenen Individuen relativ unfähig, sich fortzupflanzen, so wird auch das geschlechtsgebundene Allel bald wieder ausgemerzt. Rezessive autosomale Mutationen werden in den ersten Generationen nur dann sichtbar, wenn zwei gleiche Gameten zusammentreffen. Im allgemeinen werden jedoch mutierte rezessive Allele bei der Befruchtung auf normale dominante treffen und dann, verdeckt, an die folgenden Generationen weiter vererbt.

Treffen dann nach Generationen rezessive Allele zusammen, so wird ein homozygotes Individuum entstehen, und die hieraus resultierende herabgesetzte Fortpflanzungsfähigkeit wird die Weitervererbung dieser Allele vermindern.

Verschiedene Zellarten zeigen gegenüber den mutationsauslösenden Agentien eine verschiedene Empfänglichkeit. Es ist bekannt, daß beim Menschen eine Verschiedenheit zwischen der spontanen Mutabilität von Normal zu Haemophil besteht, je nachdem es sich um Eier oder Spermien handelt. Bei der Drosophila treten im X-Chromosom des Männchens häufiger Letalmutationen auf als beim Weibchen. Die Mutationshäufigkeit bei reifen Gameten liegt um vieles höher als bei unreifen Gameten nach einer Bestrahlung. Es scheint, daß die unreife Keimzelle eine geringere Empfänglichkeit als die reife Keimzelle aufweist.

5. Chromosomenaberrationen

Chromosomenaberrationen sind ebenfalls entweder bei unreifen oder reifen Keimzellen auslösbar.

Werden in Stammzellen Chromosomenbrüche ausgelöst, so werden die Tochterzellen in einigen Fällen alles Gen-Material beibehalten, das jedoch hier in veränderter Weise angeordnet ist. Ferner kann es in anderen Fällen zu einer Eliminierung von Fragmenten oder Verlusten kommen. Enthalten die Tochter-

zellen ein vollständiges Gen-Material, so sind sie in der Lage, Meioseprozesse einzuleiten, während diejenigen, die eine bedeutende quantitative Veränderung erfahren haben, von einer weiteren Entwicklung ausgeschlossen werden.

Eine Meiose zum Beispiel in einer bestrahlten und damit mutierten Zelle kann aber auch zu einem befruchtungsfähigen Gameten führen, ohne Rücksicht darauf, ob sie einen vollständigen und normalen Satz ihres Genmaterials enthält oder nicht. Somit kommt es zur Bildung reifer Ei- und Spermienkerne, denen entweder ein Chromosomenabschnitt fehlt, die einen Abschnitt als Duplikat besitzen oder die derartige Aberrationen kombiniert enthalten.

Andererseits können zwar reife Gameten einen vollständigen Gensatz besitzen, jedoch liegt ein Teil der Gene in Chromosomen-Fragmenten ohne Spindelansatz.

Ist bei der Befruchtung ein atypischer Gamet beteiligt, so ist auch die Zygote atypisch. Es ist jetzt vom Umfang der Störung sowie von der individuellen Wirkung der betreffenden Gene abhängig, ob die Entwicklung auf frühen Entwicklungsstadien oder im Verlauf der Embryonalentwicklung zum Stillstand kommt (Abort). Es kann sich aber auch eine lebensfähige, mehr oder weniger abnorme Lebendgeburt entwickeln.

Individuen, die von Gameten mit Chromosomenaberrationen abstammen, können selbst normal sein, werden jedoch einige abnorme Nachkommen haben. Man nennt sie Translokalisations-Heterozygote, da sie von einem Eltern normale und vom anderen unter Umständen zwei Chromosomen erhielten, zwischen denen ein Austausch stattgefunden hat. Die beiden Chromosomen sichern das Vorhandensein sämtlicher Chromosomenabschnitte und gestatten somit eine normale Entwicklung der Individuen.

Bei diesen Individuen führt die meiotische Reduktion zu zwei Gametentypen, und zwar zu den genetisch balanzierten und zu den genetisch unbalanzierten. Die Gameten enthalten vollständige Gensätze, wenn die beiden Chromosomen mit der Translokalisierung zu einem Pol und die entsprechenden ohne Transloka-

lisation zum anderen Pol gehen. Es können auch bei der Reduktionsteilung Gameten mit gestörtem Gleichgewicht entstehen, die für die translozierten Abschnitte einen Ausfall und für die anderen eine Verdoppelung aufweisen. Kommt es zu einer Befruchtung mit solchen unbalanzierten Gameten, so ist ein Absterben der Embryonen die Folge.

II. Interuterine Noxen

a. Hormone

Eine große Bedeutung kommt den hormonellen Dyskorrelationen in der Ätiologie der praenatalen Störungen zu. So konnte J O S T (55) zeigen, daß Adrenalininjektionen zu einer Entwicklungsstörung der Embryonen von Ratten führen, während Insulininjektionen zu Defekten des Kreuzbeines, zur Verkürzung der Beine und weiteren Skelettanomalien und zu Entwicklungsstörungen der Augen führen (M O S E L E Y (73), L A N D A U E R (60)).

Überschuß von Nebennierenrindenhormonen, besonders Cortison, führt entweder zum Absterben des Embryos (A N T O P O L (1)) oder ruft eine Reihe von Entwicklungsanomalien hervor (G A B K A (33,34,35)).

Bedeutungsvoll ist ferner die regulierte Funktion der Schilddrüse der Mutter. Hypo- und Athyreose führen zum Abortus (L A C O M M E (61)) und eine Hyperthyreose zum Absterben des Embryos in der Implantationsperiode.

Besonders eingehende Untersuchungen auf diesem Gebiet liegen von S A C H S (86) und seinen Mitarbeitern vor. Athyreose beim Kaninchen zeigt in den ersten sechs Tagen der Entwicklung keine Störungen, während in den folgenden Tagen es zu einem gehäuften Absterben der Blastozysten kommt und am 13. bis 14. Tag alle Keimlinge abgestorben sind. Ferner zeigte der Autor, daß bei den verschiedenen Tierklassen das Schilddrüsen-

hormon ein notwendiger morphogenetischer Faktor in den verschiedenen Perioden der embryonalen Entwicklung ist. Weiterhin besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen der Schilddrüsenfunktion und der Hormontätigkeit der Eierstöcke. Diesen Einfluß auf die Eierstöcke übt die Schilddrüse durch eine veränderte Bildung der gonadotropen Hormone der Hypophyse aus. Thyreoidektomierte Tiere zeigen in der Hypophyse eine erhöhte Menge follikelstimulierenden Hormons, aber kein luteotrophes Hormon. Führt man diesen Tieren Schilddrüsenhormon zu, so kommt es zur Normalisierung der gonadotropen Aktivität der Hypophyse, da das Thyroxin die Produktion von follikelstimulierendem Hormon unterdrückt. Dieses führt zur Erhöhung der Produktion des luteinisierenden Hormons.

Die Störungen der Säugetierembryonen bei Hypo- und Athyreose hängen somit mit der ungenügenden Produktion von Lutein zusammen. Dies hat die Unterentwicklung der Gelbkörper und einen Progesteronmangel zur Folge. Letzterer verhindert die dezi-duale Reaktion und somit die Implantationsmöglichkeit der Blastozyste. Aus diesem Grunde sterben bei Athyreose der Säugetiere die Früchte gerade zum Zeitpunkt der Implantation.

b. Infektionen

Mütterliche Infektionskrankheiten spielen während der Schwangerschaft eine große Rolle. Dieses trifft besonders für Viruskrankheiten zu, bei denen es zum Auftreten von Entwicklungsstörungen der Neugeborenen oder zum Absterben während der Schwangerschaft kommt.

Durch den australischen Arzt G R E G G wurde diese Tatsache zum ersten Mal 1941 erkannt (G A B K A (33)). So befällt das Rubeolenvirus die menschlichen Embryonen in den frühen Entwicklungsstadien. Hierbei kann es zur Ausbildung von Anomalien und Mißbildungen kommen, wie Mikrozephalie, Mißbildungen der Augen, Herzfehler, Taubstummheit, Affektion der Cortischen Organe und Defekte in der Entwicklung der Zähne. Charakteristisch ist, daß das Rubeolenvirus nur in frühen Schwanger-

schaftsstadien eine pathogene Wirkung ausübt. Erkrankten die Mütter in einer späteren Schwangerschaftsperiode, so sind meist angeborene Röteln die Folge.

Die Erreger dringen aus dem Blut der Mutter durch die Chorion-epithelschranke hindurch in den kindlichen Organismus und rufen hier zunächst eine Infektion des Organismus hervor (T Ö N D U R Y (106,107)). Sekundär werden dann bestimmte Organe vom Virus befallen und schwer geschädigt.

Mißbildungsauslösende Krankheiten sind ferner Masern, Mumps, Windpocken sowie die Toxoplasmose (G A B K A (33)). Die Toxoplasmose, bei der man eine akute und eine schleichende Form unterscheidet, wurde in den dreißiger Jahren als Krankheitserreger bei menschlichen Mißbildungen erstmals erkannt. Während die akute Form relativ selten auftritt und mit Durchfall, Lungenentzündung und Blutarmut gekennzeichnet ist, tritt die schleichende Form häufiger auf.

Die normale Bevölkerungsdurchseuchung liegt bei letzterer bei 5 bis 60 %. Diese latent verlaufende Form der Toxoplasmose, die keinerlei Schädigungen setzt, ruft während der Schwangerschaft bei Embryonen toxoplasmosebefallener Mütter schwere Störungen hervor. Typische Toxoplasmose-Mißbildungen sind Hydrozephalus, Augenmißbildungen mit den typischen Verkalkungen des infizierten Bereiches im Gehirn und andere Entwicklungsstörungen.

G A B K A (31,32) konnte nachweisen, daß bei einer großen Anzahl von Gesichtsspaltträgern die Mütter und Väter toxoplasmoseinfiziert waren (s. Tabelle 2). Tierversuche an Ratten und Mäusen bestätigen diese Befunde. Latent an Toxoplasmose erkrankte Ratten warfen in einem bestimmten Prozentsatz mißgebildete Junge, wobei ebenfalls Lippen- und Gaumenspalten beobachtet werden konnten.

Einen Überblick der Mißbildungshäufigkeit nach Viruserkrankung der Mutter in der Schwangerschaft gibt folgende Sammelstatistik (B I C K E N B A C H (6))(Tabelle 3).

Tabelle 2 : Übersicht zur Feststellung Toxoplasmose-sero-positiver Spaltträger und ihrer Eltern (GABKA (33))

	Fallzahl	Sabin-Feldman sero-positiv
Spaltträger (vorwiegend Kinder)....	1308	45,1 %
Kontrollkinder	504	21,6 %
Spaltträger Mütter	1054	59,1 %
Spaltträger Väter	513	52,2 %
Kontroll-Erwachsene	1002	35 %

Tabelle 3

Krankheit	Lebendgeburten	Mißbildungen
Masern	62	10 = 16,1 %
Varizellen	24	3 = 12,5 %
Mumps	98	22 = 22,5 %
Poliomyelitis	104	3 = 2,9 %
Hepatitis epidemica	70	8 = 11,4 %
Grippe (Influenza)	160	4 = 2,5 %
insgesamt	518	50 = 9,6 %

In Europa fand B I C K E N B A C H (6) einen Prozentsatz von 20 bis 25 % mißgebildeter Säuglinge nach Infektionskrankheiten.

Ebenso rufen bakterielle Infektionen, z.B. Pyelitiden, der Mutter Mißbildungen hervor. B I C K E N B A C H (6) nimmt an, daß die Änderung der Plasmaproteine und die Antikörperbildung die embryonale Entwicklung beeinträchtigen.

c. Ernährung - Vitamin-Mangel

Daß Mangelernährung, besonders einseitige Kost, das Entstehen von Mißbildungen begünstigt, wurde durch umfangreiche Studien

an KZ-Insassinnen nach dem Krieg bestätigt (G A B K A (33)). Klinische Untersuchungen an Tieren bestätigen, daß eine bestimmte Korrelation zwischen Qualität der Nahrung der Mutter und der Entwicklung des Embryos (B U R K E u.a. (12)) besteht.

So führt z.B. starker Vitaminmangel bei Ratten zu Schädigungen der Embryonen, während der mütterliche Organismus nicht geschädigt wird (G I R O U D (36), B E R G E L (5)). Vitamin-A-Mangel führt zu einer Sterilität, bei der die Funktion des Eierstocks und der Geschlechtszyklus erhalten bleiben (E V A N S (23)). Es kommt damit zu einer normalen Befruchtung. Die Sterilität wird erst durch das Absterben der Embryonen nach der Implantation bedingt (S U O M A L A I - N E N (97), M A S O N (67,68)). Bei Kälbern führt ein Vitamin-A-Mangel zu einer Kompression der Sehnerven (M O O R E (72) und Mitarbeiter) und dadurch zu angeborener Blindheit, bei Ferkeln kam es zum Auftreten angeborener Blindheit, Hasenscharten und Ohrmißbildungen. Teilweise waren die Augen nicht ausgebildet (H A L E (41)). Ein Fehlen des Decensus testis, Entwicklungsdefekte der Augen und der Pleurahöhle fand man bei Rattenversuchen (W A R K A N Y (113)). Dieser Vitaminmangel wirkt hauptsächlich in der Periode der Organentwicklung schädigend und führt bei 75 % der Früchte zu Störungen (W I L S O N und B A R C H (116)).

Der Gehalt der Leber in den ersten 8 Schwangerschaftswochen an Vitamin A ist groß. Bei 20 % der spontan ausgestoßenen Früchte fehlt der Vitamin A-Gehalt. Hypovitaminosen von Vitaminen der Gruppe B bringen in den ersten Schwangerschaftsstadien die Embryonen nach Implantation zum Absterben (U E N O (108)). So kommt es beim Fehlen von Vitamin B₂ zum Absterben von Kükenkeimlingen am 11. Inkubationstag. W H I T T L E (117) stellte einen sehr großen Bedarf an Riboflavin bei Kükenembryonen fest. Vitamin-B₂-Mangel bei Ratten führt zur Resorption der Früchte oder zu einer Erhöhung der Totgeburten (N E L S O N (74)).

Injektionen großer Dosen Nikotinsäure in ein Hühnerei hemmen

die Entwicklung des Embryos, verzögern den Schluß des Neuralrohres, die Invagination des Augenbläschens und die Ausbildung der Kopfkrümmung (H A N S B O R O U G H (42)).

Skelettanomalien sind die Folge von Biotinmangel. Alle diese Beispiele zeigen die große Bedeutung des Vitamin-B-Komplexes in der Nahrung des Weibchens für die normale Embryogenese.

Das Vitamin E, das wegen seiner physiologischen Wirkung bei Ratten sogar als Fruchtbarkeitsvitamin bezeichnet wird, verändert den Geschlechtszyklus bei diesen Tieren nicht. Die Anzahl der befruchteten Eizellen beträgt 82 bis 95 %, jedoch kommt es frühzeitig zu Schwangerschaftsstörungen, zum Tod und zur Resorption der Embryonen (U R N E R (109)).

Die morphologischen Veränderungen, die kurz nach der Implantation entstehen, gleichen denen des Vitamin-A-Mangels.

d) Alter

Regressive Veränderungen der Mutter im Alter bilden ebenfalls einen häufigen Anlaß zu Mißbildungen und Fehlgeburten. Aber nicht nur im hohen Alter, sondern auch bei sehr jungen Müttern beobachtete K R O N E (58) eine Häufung von mißgebildeten Kindern. Bei ersteren fand man besonders ein Überwiegen der mongoloiden Idiotie (H E G N A U (47), E I C H M A N N u. G E S E N I U S (22)), des Anenzephalus und Hydrozephalus und der angeborenen Herzfehler.

Die Kurve der prozentualen Häufigkeit in Beziehung zum Alter der Mutter verläuft somit U-förmig, während im geschlechtsfähigen, reifen Alter der Mutter relativ wenig Mißbildungen auftraten, da hier eine volle Funktion der mütterlichen Genitalien vorhanden ist. Der Meinung einiger Autoren, so unter anderen M U R P H Y (zitiert nach HEGNAU (47), die eine weitere Mißbildungsursache in der Parität der Mutter sehen, steht wohl entgegen, daß verständlicherweise bei einer Mehrgebärenden ein höheres Alter resultiert. Hierin

liegt wohl mehr die Ursache als in dem wiederholten Partus. Die Genommutation, auf die der Mongolismus zurückzuführen ist, zeigt klar die Abhängigkeit vom Alter der Mutter (H E G N A U (47), L E N Z (62)). Ferner ist die Chondrodystrophie auf eine Mutation zurückzuführen, die bei Vätern über 40 Jahren etwa 10mal so häufig auftritt als bei jüngeren. Das Alter der Mutter ist hierbei nicht von Bedeutung. Das väterliche Alter spielt ebenfalls bei der Akrocephalosyndaktylie eine Rolle. Bei dieser Erkrankung kann jedoch nicht gesagt werden, ob es sich um dominante Leiden handelt, da die betroffenen Menschen keine Kinder haben.

e) Temperatureinflüsse

Der teratogene Einfluß der Temperaturveränderungen auf die Entwicklung der Organismen der Fische (M O O R E (72)), der Amphibien (C H I L D (15)), der Vögel (M A C M U L L A N (65)) und der Säugetiere ist relativ erforscht. Pathologische Veränderungen in der Keimentwicklung können sowohl durch Erhöhung als auch durch Senkung der Temperatur bedingt sein. Starke Temperaturabweichungen vom Optimum, Temperaturschock u.ä. führen zu Entwicklungsstörungen und Absterben des Keimlings. P R I E S T L E Y (81) schon konnte zeigen, daß bei künstlicher Überhitzung des mütterlichen Organismus die Frucht abstirbt.

Stirbt ein schwangeres Kaninchen am Hitzschlag oder aber wird seine Körpertemperatur nur kurzfristig auf 41,5 °C erhöht, so zeigen die dabei zugrunde gegangenen Früchte schwere pathomorphologische Veränderungen des Gefäßsystems. Die Folgen, die eine Temperaturerhöhung des mütterlichen Organismus auf den Keimling hervorrufen, sind abhängig von seinem Entwicklungsstand. Mit zunehmendem Alter zeigt sich die Frucht gegenüber Temperaturschwankungen resistenter, während Wärmeeinwirkungen in frühen Schwangerschaftsstadien

bei Ratten zu einer Verringerung implantierter Blastozysten und zu einer Unterbrechung der Schwangerschaft führen.

Aber nicht nur Überhitzungen der Tiere, sondern auch sinkende Temperatureinflüsse wirken sich auf die Entwicklung des Keimlings aus. So wirkt sich die Abkühlung von Ratten auf 16 bis 18 °C rektaler Temperatur in den ersten 7 bis 10 Schwangerschaftstagen nicht auf den Wurf aus. Eine Abkühlung am 12. bis 18. Tag jedoch führt zur Unterbrechung der Schwangerschaft und zum Absterben der Frucht (C O U R R I E R (17)).

Diese starke Empfindlichkeit der Frucht gegen Unterkühlung sowie gegen Überhitzung am 9. bis 11. Tag der Schwangerschaft bei Rattenembryonen steht wohl im Zusammenhang mit der Plazentation.

Die Empfindlichkeit des Keimlings gegenüber Temperatureinwirkung ist jeweils von dem Stadium der Ontogenese abhängig. In sehr frühen Stadien ist die Empfindlichkeit gering (C H A N G (14)). Tiefkühlungen bei Kaninchenkeimlingen zerstören die ektodermalen Anlagen sowie Hirnbläschen und Augenbecher.

Wie die Temperatureinwirkungen schädigend auf die embryonale Entwicklung wirken, ist noch nicht geklärt. H A R R I - S O N und K L E I N (43) sehen den Grund dafür in Störungen derjenigen Prozesse, die Wachstum und Differenzierung gewährleisten. Für die Störung dieser Vorgänge sowohl bei Temperaturerhöhung als auch bei Temperatursenkung nehmen die Autoren eine allgemeine Stoffwechselstörung an.

L O V T R U P (64) konnte zeigen, daß bei Temperaturerhöhung eine unvollständige Oxydation in den Geweben des Keimlings stattfindet und eine große Menge an Reservestoffen (Eiweiss hauptsächlich) in nicht oxydiertem Zustand dabei ausgeschieden wird.

Der Gehalt an Ribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure im Keimling (H A S E G A W A (44)) verschiebt sich bei

Temperatureinwirkung. Es ist möglich, daß der Temperaturschock zu einer Depolymerisation von Desoxyribonukleinsäure in den Zellen führt und gleichzeitig die Ribonukleinsäuresynthese hemmt.

Fernerhin kommt es bei Veränderungen der Temperatur zu einer Störung der koordinierten Fermentsysteme. So findet man bei diesen bei Abkühlung eine ungleichmäßige Aktivitätsminderung. Die aufeinander abgestimmten Austauschprozesse im Gewebe sind damit gestört (S M I T H (93)). Diese Stoffwechselstörungen, die durch Temperatursenkung und Temperaturerhöhung hervorgerufen werden, führen zu Entwicklungsstillstand und Absterben der Frucht.

f) Chemische Faktoren

Die experimentelle Mutationsforschung macht es mit Hilfe von chemischen und physikalischen Faktoren möglich, Mißbildungen hervorzurufen und somit den Charakter der Einflüsse, welche zu Spontanmutationen führen, genauer zu kennzeichnen.

Die Chemoteratogenese wird durch die mannigfaltige Wirkung schädlicher Substanzen charakterisiert. Es können Mißbildungen einzelner Organe oder Organsysteme entstehen, ohne die Entwicklung des gesamten Keimlings zu stören, andererseits kann es zu einer allgemeinen Wachstums hemmung ohne Mißbildungen kommen. Ferner kann aber auch eine Genmutation entstehen und somit eine Störung der Morphogenese als auch des Wachstums.

Eine Reihe chemischer Substanzen ist bekannt, die unmittelbar mutagen wirken, wie Formaldehyd (M A S S O N (68)), Alkohol (F E R R I E R (24)), Kolchizin, Blausäure und verschiedene Karzenogene, wie Arsen und Teerprodukte. Der teratogene Wirkungsmechanismus braucht nicht unmittelbar zu einer Schädigung zu führen, es kann sich auch die chemische Verbindung im Organismus der Mutter oder des Keimlings

verändern und so antagonistisch oder störend in den Stoffwechsel des Keimlings eingreifen. Es kommt zu einer Konkurrenz der eingedrungenen Substanzen mit solchen des Stoffwechsels (G I R O U D (38)).

T Ö N D U R Y (106,107) zeigte die mutationsauslösende Wirkung des Triaethylenmelanin (TEM) anhand der Entwicklung des Auges von Tritonlarven. Es zeigte sich, daß TEM zwei verschiedene Wirkungen hat, die hintereinander ablaufen. Ein Teil der Zellen ging schnell zugrunde, während sich andere stark vergrößerten und ihre Mitose einstellten.

Der Mitosezyklus wurde in der Interphase gestoppt, das Zellwachstum ging aber weiter. Ihr Teilungsvermögen hatten aber auch die Zellen eingebüßt, deren Kerne schnell pyknotisch wurden. Zellen, die sich in voller Differenzierung befanden oder diese schon abgeschlossen hatten, blieben von der teratogenen Wirkung des TEM verschont.

Mißbildungen am Auge fanden sich ferner bei Injektionen von Kalzium-Natrium-Magnesiumchlorid, Alkohol und Äther (S Z I - L Y (102)). Eine Dicumarol-Injektion bei Mäuseembryonen führt zu einer Entwicklungsverzögerung, -störung des Neuralrohres, zur Bildung von Kopfteilödemem sowie zu einer starken Erweiterung des Perikard und der Blutgefäße: Also Störungen, die auch bei Einwirkung von Strahlenenergie, Formalin und Alkohol (F E R R I E R (24)) festzustellen sind.

Silber, Blei, Quecksilber, Benzol haben ebenfalls toxischen Einfluß, so daß sie gehäuft Aborte, Totgeburten oder aber bei Lebendgeborenen Schwachsinn und Hydrozephalus bedingen.

g) Sauerstoff

Die Umwelt des Keimlings wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflußt, die vom mütterlichen Organismus auf ihn einwirken. So spielen zum Beispiel die Gewebssäfte, die das befruchtete Ei umgeben, oder aber das Eibett eine wesent-

liche Rolle. Die exogenen Einflüsse sind meist biochemischer Natur. So konnten B Ü C H N E R (10), I N G A L L S (54) und Mitarbeiter im Tierexperiment zeigen, daß in der Frühentwicklung eines Lebewesens Stadien durchlaufen werden, in denen bestimmte Organanlagen einen besonders großen Stoffwechsel haben und dementsprechend auch eine besondere große Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel zeigen. Das Zentralnervensystem als hochdifferenziertes Organ wird hierbei am stärksten betroffen. Die dadurch ausgelösten Mißbildungen reichen vom Anenzephalus bis zu feinen Differenzierungsstörungen des Gehirns.

Der Sauerstoffmangel entsteht beim Embryo nicht nur bei Hypoxie des mütterlichen Organismus, sondern auch bei verschiedenen anderen Schwangerschaftsstörungen. So wird die Hypoxie oft durch Kreislaufstörungen der Gebärmutter oder durch uterine Blutungen während der Gravidität hervorgerufen (I N G A L L S (54), G A B K A (29,31,33)).

Bei extrauteriner Gravidität (Tuben-, Ovarial- und Peritonealgravidität) und bei einer Reihe hormonaler Dyskorrelationen, z.B. Diabetes mellitus, kommt es ebenfalls zu einer Hypoxie des Embryos. So ist die Embryopathia diabetica nicht nur eine Lebensschwäche der Frucht und des Neugeborenen, sondern zeigt gleichfalls schwere Entwicklungsstörungen und ist möglicherweise eine Hypoxie infolge Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Sauerstoff-Mangel des Embryos gilt als Hauptursache der Mißbildungsentstehung. Ein charakteristisches Beispiel gibt O L I M (75). Eine junge Frau mit angeborenem Herzfehler, mit Zyanose und Polyzythämie gebar zwei Kinder mit Anenzephalus. Nach operativer Beseitigung der Herzfehler und Verschwinden aller Symptome wurde die Frau erneut schwanger und gebar ein normales Kind.

Nicht nur bei Tieren, sondern auch beim Menschen führt niedriger partieller Sauerstoffdruck zur Störung der generativen Funktion und zur pathologischen Entwicklung der Em-

bryonen. Aus diesem Grund ist bei Gebirgsbevölkerung die embryonale Sterblichkeit höher als bei derjenigen, die an Orten in Höhe des Meeresspiegels wohnt (I N G A L L S (53,54)). Auch die Mißbildungshäufigkeit ist bei Flachlandbevölkerung seltener.

Versuche an Embryonen von Mäusen (I N G A L L S (53)) und Ratten (W A T H E R M A N (112)) zeigen, daß die Entwicklung der Keimlinge in gewissen Stadien der Embryogenese eine verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff zeigt. Diese empfindlichen Perioden fallen mit der Implantation und Plazentation sowie mit der morphologischen Differenzierung einer Reihe von Organsystemen zusammen.

Die Intensität der Hypoxie ist ferner für den Grad der Entwicklungsstörung verantwortlich. So zeigten sich bei Mäusen, die sich in einer Druckkammer bei einem Druck von 27 000 Fuß Höhe befanden, stärkere und mannigfaltigere Mißbildungen der Embryonen als bei Tieren, die sich bei einem Druck von 25 000 Fuß aufhielten (I N G A L L S (54)). Entsprechend den Schwangerschaftsstadien, in denen die Tiere der Hypoxie ausgesetzt waren, traten verschiedene Mißbildungen auf. So führt bei Mäuseembryonen Hypoxie am 9. bis 10. Tag zu Wirbelsäulen- und Rippenmißbildungen, in anderen Schwangerschaftsperioden traten andere Mißbildungen auf.

Kurzfristiger Sauerstoffmangel beim Küken führt zu Entwicklungsstörungen des Herzens, der großen Gefäße (B Ü C H N E R (11) u.a.) und des Neuralrohres (R Ü B S A M E N (85)). Das Ausmaß der Wirkung kann verschieden groß sein, und in manchen Fällen zeigen sich als einzige Mißbildung bei sonst äußerlich normalen Keimen histologische Veränderungen in der Anlage des Zentralnervensystems (R Ü B S A M E N (85)), die mit Wucherung undifferenzierter Medulloblasten im Hirn und in der Netzhaut (B Ü C H N E R (10,11)) beginnen.

Die teratogene Wirkung der Hypoxie ist nicht vollkommen klar.

Wahrscheinlich führt die Hypoxie zur Störung der Aktivität einer Reihe von Fermentsystemen und somit zu Stoffwechselstörungen. B Ü C H N E R (11) nimmt an, daß Sauerstoffmangel die Synthese der Nukleinsäuren und Eiweiße hemmt, was strukturelle Veränderung der Embryonen zur Folge hat.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hypoxie

1. eine Verlangsamung oder Hemmung der embryonalen Entwicklung bedingt,
2. eine kompensatorische Vergrößerung des Gesamtvolumens des Embryos durch Hyperplasie einer Reihe von Zellstrukturen hervorruft und dadurch eine größere Berührungsfläche für den Sauerstoff-Austausch zur Verfügung stellt,
3. schwere Mißbildungen hervorruft, die besonders bei phylogenetisch jüngeren Abschnitten des Hirns festzustellen sind (B Ü C H N E R (11)), ferner Mißbildungen der Sinnesorgane und des Herz-Kreislaufsystems zur Folge hat.

h) Medikamente

Außer den Mißbildungen, die genetisch bedingt sind oder durch teratogene Noxen hervorgerufen werden können, gibt es eine Reihe kongenitaler Schädigungen, die medikamentös bedingt sein können. Zu den wichtigsten therapeutisch verwendeten Substanzen oder Substanzgruppen, die wenigstens in vereinzelt Fällen schwere kongenitale Anomalien beim Menschen verursacht haben, gehören die Corticosteroide. Diese sollen bisher in vier Fällen zu Gaumenspalten geführt haben (G A B K A (31a)). Die Nachkommenschaft von cortisonbehandelten Muttermäusen ließen bis zu 15,8 % Fehlbildungen diagnostizieren, wenn der Zeitpunkt der Emp-

fängnis in die Behandlungsdauer fiel. Nur 4,4 % Mißbildungen traten auf, wenn die Schwangerschaft nach Beendigung der Medikation eingetreten war (G A B K A (34)). Ebenfalls konnte der Autor (G A B K A (35)) zeigen, daß die Cortisone einen sterilisationsbahnenden Effekt haben. Pregnandion dagegen übt eine Antiprogesteronwirkung aus, hemmt die sekretorische Umbildung des Endometriums und macht somit eine Implantation unmöglich oder führt zur verringerten Plazentation (H I S A W (51)). W A L T O N (112) u.a. stellten eine Vergrößerung der Thyreoidea bei Neugeborenen fest, deren Mutter während der Schwangerschaft Thiouracil oder Thiouracilderivate erhielten. Dagegen soll Radiojod einen infantilen Kreatinismus verursacht haben. Nephrotoxische und ototoxische Wirkungen werden durch Antibiotika bedingt. So ist besonders das Streptomycin oder Dihydrostreptomycin die auslösende Noxe von Gehörstörungen.

Während gewisse Langzeitsulfonamide als eventuelle Ursache eines Kernikterus angesehen werden, da sie Bilirubin in die Gewebe verdrängen, wird heute sogar die Acetylsalicylsäure als teratogen suspekt angesehen, wie W A R K A N Y (113) es schon vor einigen Jahren vorausgesagt hat; denn bei 5 % der Foeten von mit Acetylsalicylsäure behandelten Mäusen fand man Gaumenspalten. Serotonin führt im Tierversuch zu Augen-, Gehirn- und Herzschädigungen und in höheren Dosen zum Absterben der Foeten (B A R T (9)).

So beschreibt B A R T (9) den Fall einer Patientin, die nach einem Dünndarmkarzinom, welcher zu hohem Serotoninblutspiegel führte, drei Kinder gebar, die alle kurz nach der Geburt starben, während sie zuvor ein normales Kind geboren hatte.

Versuche mit Antimetaboliten zeigen, daß auch diese teratogen wirken. So führt Antifolsäure (Aminopterin) zum Tode der Foeten oder zu groben Mißbildungen. T H I E R S C H (104) sieht in diesem Stoffwechselgift ein Analogon der Folsäure. Dieses führt zu Störungen der Implantation und Plazentation und bringt somit einen Teil der Embryonen

in den Frühstadien der Entwicklung zum Absterben, der andere Teil bleibt am Leben und weist schwere Mißbildungen auf. Die Autoren nehmen ferner an, daß auch Metaboliten, die in der Krebstherapie angewendet werden, wie zum Beispiel 6-Merkaptopurin, ebenfalls teratogen wirken, wenn sie im ersten Trimester der Schwangerschaft gegeben werden. Diese Substanz ist ein Analogon des Adenins und übt die gleiche Wirkung auf die embryonale Entwicklung aus wie Aminopterin. (T H I E R S C H (104)).

Aminosäuren sind für die Entwicklung des Keimlings von großer Bedeutung. Aus diesem Grunde kommt es bei Analoga der Aminosäuren mit antagonistischem Charakter, wenn diese mit jenen in ein Konkurrenzverhältnis treten, zu pathologischen Entwicklungen des Keimlings (H E L L M A N (48)). Anomale Entwicklung des Nervensystems, Form und Größenänderungen der Somiten werden durch Abkömmlinge des Phenylalanins hervorgerufen.

Durch die Thalidomidtragödie hat die teratogene Forschung in den letzten Jahren einen kaum geahnten Aufschwung erfahren. L E N Z (62) war der erste, der das Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan 1961 für das Dysmelie-Syndrom verantwortlich machte. In vielen Arbeiten versuchte er zu erklären, daß die Hauptwirksubstanz des Contergans, das sogenannte Thalidomid, bei der keimenden Frucht Mißbildungen hervorruft, wenn es von der Mutter während einer bestimmten kritischen Phase der Embryonalentwicklung eingenommen wird. Diese liegt in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten.

Tierexperimentelle Untersuchungen in der folgenden Zeit widersprechen jedoch den von Lenz erhobenen Befunden. Das Ergebnis all dieser umfangreichen Untersuchungen war, daß weder statistische Erhebungen und retro- bzw. prospektive Befragungen am Krankengut noch durchgeführte Tierversuche eine teratogene Wirkung beweisen lassen (W. M I L D E N - S T E I N und v. M A S S E N B A C H (70), M. S T A M - L E R (94)).

Die neuesten Tierexperimente, die auf ganz andere Aspekte hinweisen, wurden im September 1965 von den Engländern H E L L M A N , D U K E , T U C K E R (48) veröffentlicht. Aufgrund von Untersuchungen an Mäusen gelangten sie zu der Überzeugung, daß Thalidomid keineswegs die Verkrüppelung vorher gesunder Embryonen bewirkt, sondern vielmehr Kinder mit bereits vorhandenen Fehlanlagen am Leben erhält.

Wie D E G E N H A R D T (20) angibt, zeigen 12 bis 15 % der Keime bereits in der dritten bis sechsten Schwangerschaftswoche degenerative Erscheinungen oder einen in der Embryonalanlage verankerten Entwicklungsmangel. Bei den Keimlingen einer spontan beendeten Frühschwangerschaft handelt es sich meist um Mißbildungen. Dieser Prozeß, so meinen die drei britischen Autoren, wird durch Thalidomid verhindert. Nach P O T T E R (80) gibt es in USA jährlich mindestens eine Million Fehlgeburten, von denen 90 % durch Mißbildungen des Keimlings verursacht werden.

Immunologisch gesehen, wirkt der Keimling auf den mütterlichen Organismus wie eine Art von Fremdgewebe oder ein Transplantat. Durch die Befruchtung gelangt körpereigenes Eiweiß in den Mutterleib, gegen das der mütterliche Organismus Antikörper bildet, die ihrerseits wieder zu einer Mißbildung des Keimlings führen. Es gibt mehrere Stoffe, die diese natürliche und nützliche Immunitätsreaktion unterdrücken können, sie sind aber alle sehr giftig.

Im Thalidomid, so meinen die Autoren, liegt nun eine Substanz vor, die für den Erwachsenen relativ ungiftig ist. Tierversuche zeigen, daß Thalidomid imstande ist, die Abstoßung von Transplantaten zu unterdrücken. So werden Transplantationen verzögert oder nicht abgestoßen, wenn Spender und Empfänger vorher mit hohen Gaben von Thalidomid behandelt wurden.

Es liegt der Schluß nahe, daß Thalidomid eine ähnliche Wirkung bei mißgebildeten menschlichen Keimlingen hervorruft, obgleich hiermit noch keineswegs Endgültiges be-

hauptet werden soll.

1) Röntgenstrahlen

Einen bedeutenden Platz unter den exogenen Faktoren, die zu einer pathologischen Entwicklung führen, nehmen die Strahlen ein (H E D D E - F R I T Z - N E D D I (45,46)). Die verschiedenen Strahlenarten zeigen, abhängig von der Wellenlänge des Lichtes, Unterschiede in ihrer Wirkung. Je kurzwelliger die Strahlen sind, um so wirksamer sind sie. Somit geht die Skala der Wirksamkeit in diesem Zusammenhang aus dem Bereich des sichtbaren Lichts über Ultraviolett zu den Röntgenstrahlen und schließlich zu den Gamma- und den kosmischen Strahlen über. Die Wirkung der mutationsauslösenden Strahlen ist am größten im Bereich der Wellenlänge, die durch Desoxyribonukleinsäure (DNS) absorbiert wird. Durch diese Mutation ist gleichzeitig die genetische Funktion der Desoxyribonukleinsäure bewiesen.

Nicht nur von der Wellenlänge, sondern auch von der Bestrahlungsdosis und Bestrahlungsdauer ist die Mutationsrate abhängig und steigt mit zunehmender Größe an. Aber auch selbst kleine Bestrahlungsdosen sind wirksam. Ihre Wirkung kann in der Zelle gestapelt werden, um dann bei entsprechender Größe zu einer Mutationsauslösung zu führen.

Für den Menschen hat die Frage nach quantitativen und qualitativen Strahlenwirkungen besondere Bedeutung gewonnen durch die diagnostisch und therapeutisch angewendeten Röntgenstrahlen sowie Radioisotopen und Atombombenversuche. Eindrucksvoll für die schädigenden Wirkungen von Röntgenstrahlungen waren häufig auftretende Mißbildungen bei Kindern von Röntgenologen, vor entsprechender Einführung von Schutzmaßnahmen. Es fanden sich hier in erhöhtem Maße fötale Todesfälle und kongenitale Defekte gegenüber nicht-radiologen Kindern. Mißbildungen traten hier hauptsächlich

im kardiovaskulären System, Respirationstrakt, in Muskeln und Gelenken, im Blut, Verdauungskanal und am Zentralnervensystem (ZNS) auf.

Auch endokrine Störungen und Neoplasmen wurden gefunden. Gleiche Vorkommnisse fanden sich bei Kindern, deren Eltern im Gebiet des Atombombenabwurfs von Hiroshima und Nagasaki lebten, sowie teilweise an den Nachkommenschaften der Bergleute im Joachimstal.

Die überaus große Empfindlichkeit der Keimlinge gegenüber Röntgenstrahlen geht aus Abbildung 1 hervor, die einer Arbeit von RUSSELL(81,82) entnommen wurde.

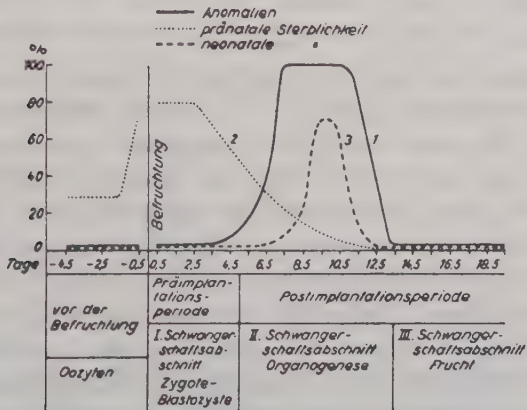


Abb. 1 Die pränatale und neonatale Sterblichkeit sowie Entwicklungsanomalien von Mäuseembryonen bei Einwirkung von Röntgenstrahlen auf den mütterlichen Organismus (nach L. RUSSELL und W. RUSSELL)

Auf der Ordinate: Prozentsatz der pränatalen und neonatalen Sterblichkeit sowie der Entwicklungsanomalien
Auf der Abszisse: die Perioden der Ontogenese, in denen die Bestrahlung erfolgte

Die Muttertiere wurden in Abständen von 24 Stunden, begonnen einen halben Tag nach der Befruchtung, bestrahlt und erhielten die einmalige Dosis von 200 r. Die etwa zwanzig Tage dauernde interuterine Entwicklung der Maus, die in die Stadien der Praeimplantation und Postimplantation unter-

teilt wird, zeigt, daß eine hohe praeinatale Mortalität der bestrahlten Keimlinge in der ersten Phase bestand. Unter den 20 % der Keimlinge, die diese Phase überlebten, fand sich zur Zeit der Geburt kein Überlebender mehr.

In der Phase der Ontogenese kommt es dagegen zu einem sehr starken Anstieg der Mißbildungskurve, die am 8. Tag der Befruchtung ihren Höhepunkt erreicht. Fast 100 % aller Keimlinge zeigen Mißbildungen. Parallel dazu nimmt die Zahl der Geburtstode zu. Von 100 Keimlingen, die am 10. Tage bestrahlt wurden, starben über 60 % bei der Geburt. Bis zum 8. Tage hält die Mißbildungskurve ihr Maximum, um dann auf den Nullpunkt abzufallen. Keimlinge, die nach dem 13. Tag bestrahlt wurden, überlebten die intrauterine Entwicklung. Sie zeigten nur geringe Organschädigungen.

Es zeigt sich, daß das Grundmuster der durch Bestrahlung erzeugten Mißbildungen von der Zeit der Bestrahlung abhängig ist. Die sehr hohe Mißbildungszahl zwischen dem 8. bis 12. Tag ergibt sich aus der Embryonalentwicklung der Maus. In diese Zeit fällt die Herausbildung der wichtigsten Organe, wie Nervenrohr, Chorda, Pronephros, Herz, Augen (PAGENS T E C H E R (77), H I P P E L (50)). Diese Mißbildungen sind nicht für Wirkung der Röntgenstrahlen spezifisch, denn man kann sie auch bei graviden Kaninchen durch Naphthalinaben oder durch Cholininjektionen hervorrufen (H I P P E L (50)). Daß beim Embryo das Zentralnervensystem und das Auge am meisten geschädigt werden, beruht auf dem erhöhten Stoffwechsel dieser Zellen (R U S S E L L (83)).

Nach H I C K S (49) stellen die Neuroblasten die röntgenstrahlenempfindlichen Zellen des embryonalen Körpers dar. R U S S E L L (83) konnte zeigen, daß der Sensibilitätsgrad der verschiedenen Organanlagen gegen irgendeine Schädigung proportional zur Zellteilungsrate und zur Intensität des Stoffwechsels ist. Dieses gilt nicht nur für die Maus, sondern auch für andere Säuger, Vögel und Fische. Man nimmt an, daß es auch für den menschlichen Keim zutrifft, da Miß-

bildungsschäden bei Embryonen und Geborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft aus therapeutischen Gründen bestrahlt werden mußten, auftraten. So z.B. Mikrozephalie, Strahlendefekte der Extremitäten und Gesichtsspalten.

Die experimentelle Behandlung von Organismen oder deren Gameten mit verschiedenen mutationsauslösenden Dosen zeigt ein proportionales Verhalten zwischen Strahlenmenge und Zahl der Mutationen, die entweder an einem einzigen Gen-Ort entstehen. Diese Proportionsregel gilt über einen weiten Bereich.

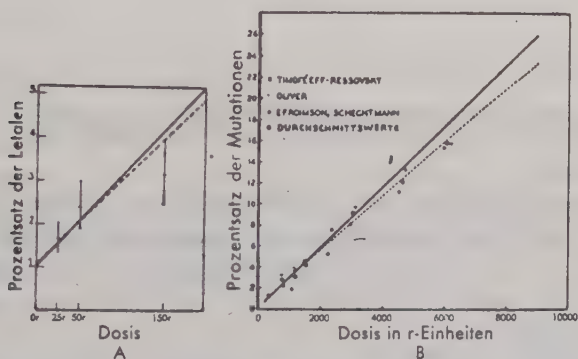


Abb.2 Die Beziehung zwischen der Röntgenstrahlendosis und der Häufigkeit induzierter Letalmutationen im X-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. A. Niedrige Dosen. Die ausgezogene und die gestrichelte Linie geben die lineare Abhängigkeit wieder, die sich durch Einbeziehen gewisser Daten aus anderen Versuchen mit höheren Dosen ergeben. Die entsprechenden Kontrollwerte (= 0 r) sowie die Werte für 25 r, 50 r und 150 r sind als kleine horizontale Markierungen angegeben. Die Endpunkte der Vertikalen, die diese Markierungen schneiden, geben die Streuung an, innerhalb derer die Beobachtungen statistisch variieren. (Aus SPENCER and STERN, Genetics 33, 1948.) B. Die gleiche Beziehung bei starker Dosierung nach den Versuchen mehrerer Autoren zusammengestellt. Die gestrichelte Linie stellt die zu erwartende Kurve dar, wenn an der ausgezogenen Geraden einige notwendige Korrekturen berücksichtigt werden. (Nach TIMOFEEFF-RESSOVSKY, ZIMMER und DELBRÜCK, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, N.F. 1, 1935.)

Die Abbildung 2 zeigt, daß zwischen 25 r bis etwa 2000 r

die Beziehung im wesentlichen linear ist. Unabhängig sind die induzierten Mutationen dagegen, wie bereits oben erwähnt, von der Zeit.

Die Häufigkeit induzierter Mutationen ist abhängig vom Geschlecht und vom Entwicklungszustand der Keimzellen. So werden in Spermatogonien von erwachsenen Mäusen wesentlich mehr Mutationen induziert als in fötalen Spermatogonien oder in Oozyten (C H A R T E R (13)). Der Autor schließt hieraus, daß Röntgenuntersuchungen an Knaben und jungen Männern den Hauptteil des genetischen Schadens anrichten.

III. Statistisches Material der Nachkriegsjahre

In vielen Statistiken der Nachkriegsjahre konnte auf einen Anstieg der Mißbildungsfrequenz hingewiesen werden, wie z.B. von E I C H M A N N und G E S E N I U S (22), W I N T E R und P A E T Z (76), M A N Z K E und F A L K (66).

Ein Vergleich dieser Statistiken (siehe folgende Tabelle) und eine damit verbundene objektive Aussage ist jedoch nur bedingt möglich, da sowohl die subjektiven Gesichtspunkte der Verfasser in der Beurteilung der Schwere einer Mißbildung sich auf die Mißbildungsfrequenz auswirken als auch die unterschiedlich geführten Materialquellen. Oftmals werden als Grundlage auch verschiedene Quellen herangezogen.

Um diese Fehlerquellen auszuschließen, wäre die Einführung eines einheitlichen Schemas der Mißbildungen zweckmäßig. Zahlreiche Arbeiten können nämlich infolge unzureichender Differenzierungen und ungleicher Beurteilung der Mißbildungen nicht zu vergleichenden Untersuchungen herangezogen werden. Ferner ist der Zeitpunkt der Diagnose einer angeborenen Mißbildung von großer Bedeutung. M c I N T O S H

Tabelle 4: Häufigkeit der Mißbildungen im Vergleich mit der Literatur

Autor	Ort	Erscheinungs- jahr Zeitraum der Erhebung	Gesamt- Geburten- zahl	Zahl der Mißbil- dungen	in Prozent der Gesamt- Geburten- zahl
Zschoch und Fritze (120)	Leipzig Patholo- gie	(1933-1939) (1948-1957)	34 364	3587	10,4 %
Ehrat, R. (21)	Zürich Univers.- Klinik	1948 (1921-1944)	49 539	441	0,89 %
Barthel (3)	Hamburg/ Altona Frauen- Klinik	1950 (1930-1935) (1945-1950)	18 626	222	1,19 %
Stein, W. (95)	Kiel Univers.- Frauen-Klk.	1951 (1911-1948)	17 698	148	0,84 %
Manzke und Falk (66)	Kiel	(1948-1961)			1,92 %
Eichmann und Gesenius (22)	Krk.häuser Berlins und Umgeb.	1952 (1911-1950)	474 950	3026	0,60 %
Winter und Paetz (76)	" "	1958 (1950-1956)	201 692	1773	0,88 %
Schwab- bauer (91)	Berlin Städt. Frauen-Klk. Charlotten- burg Univers.- Frauen-Klk.	1955 1925-1952	55 405	226	0,41 %
Bauks, K.D. (4)	Univers.- Frauen-Klk. Marburg	1955-1960	6 449	244	3,8 %

und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß nur 43,2 % der Mißbildungen direkt nach der Geburt festgestellt werden können, 38,7 % in den darauffolgenden 6 Monaten, 13,3 % zwischen dem 6. und 12. Monat und 2,8 % erst nach dem ersten Lebensjahr (zitiert nach S I E V E R S (92)).

Wohl mit ein Faktor, der bei dem Anstieg der Mißbildungen der letzten Jahre eine Rolle spielt, liegt in dem Fortschritt medizinischer Erkenntnisse und der hieraus resultierenden Therapie. Während früher eine selektive Auslese durch Widerstandsfähigkeit und Konstitution von der Natur selbst getroffen wurde, wie es z.B. im Tierreich der Fall ist, kommen heute Kranke, deren Lebenserwartungen im vorigen Jahrhundert sehr gering waren, ins geschlechtsreife Alter und zur Fortpflanzung. So z.B. Kinder mit angeborenen Herzfehlern, mit Hämophilie sowie angeborenem Schwachsinn und Diabeteskranke. Durch therapeutische Maßnahmen werden diese Krankheitssymptome "geheilt". Der Genotypus jedoch, der für die Fortpflanzung von Bedeutung ist, wird nicht geheilt, geheilt wird der Phänotypus.

Dieser Mangel an Kontraselektion ist mit ein Grund, der zu einem weiteren Anstieg der Erbkranken führt. Ferner ist mit dem Fortschreiten der Erkenntnis von Lehre und Wissenschaft der Teratologie die Aufmerksamkeit stärker auf Mißbildungen gelenkt worden als in früheren Jahren, so daß die sorgfältigeren Untersuchungen ebenfalls eine Steigerung der Frequenz hervorriefen.

Da bei der Mißbildungshäufigkeit auch regionale Unterschiede eine Rolle spielen, möchte ich im folgenden nur auf die beiden früheren Berliner Statistiken näher eingehen:

1. E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) von 1911 bis 1950, 2. W I N T E R und P A E T Z (76) von 1951 bis 1956. Beide Statistiken unterliegen den gleichen oben genannten Fehlerquellen, so daß sich zwangsläufig unsere dann folgende Statistik für die Jahre 1956 bis 1964 diesen bisherigen Prinzipien anpassen muß.

In beiden Statistiken wurde die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung untersucht. Da zur Zeit aus politischen Gründen eine Fortführung der Untersuchungen für die Berliner Umgebung nicht möglich ist und sich somit unsere Statistik nur auf das West-Berliner Geburtengut beziehen kann, entnehme ich zum Vergleich diesen beiden Statistiken nur das Zahlenmaterial von Berlin. Nicht berücksichtigt werden also die Angaben aus der Umgebung.

E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) fanden unter den 427.858 gesammelten Geburten Berlins aus den Jahren 1911 bis 1950 2.657 Mißbildungen. Dieses Ergebnis entspricht einer durchschnittlichen Häufigkeit von 0,6 %. Als Grundlage dieser Statistik wurden die Geburtenbücher von 36 Berliner Kliniken herangezogen, wobei nur nach dem VII. Monat geborene Früchte herangezogen wurden. Die Gliederung des Materials ergab folgende Gruppen:

- I. Neuroektodermale Mißbildungen: Anenzephalus, Spina bifida, Hydrozephalus, Meningocele, Myelocele
- II. Erbliche Mißbildungen: Hasenscharte, Gaumenspalte, Klumpfuß, Knickhackenfuß, Polydaktylie, Syndaktylie, Hypo- und Epispadie, übrige Genitalmißbildungen
- III. Sonstige Mißbildungen: Mongolismus, Extremitätenmißbildungen, Eingeweidenmißbildungen, seltene Mißbildungen

Die Angaben von W I N T E R und P A E T Z (74) umfassen ein Geburtengut von 144.206 Neugeborenen aus 39 Berliner Kliniken aus den Jahren 1951 bis 1956. Unter diesen 144.206 Geborenen fanden sich 1.175 Mißbildungen. Dieses Ergebnis entspricht einer Häufigkeit von 0,81 %. Das Material wurde ebenfalls den Geburtenbüchern entnommen und nach dem Vorbild von E I C H M A N N und G E S E N I U S aufgeschlüsselt.

Die Gesamtprozentzahlen ergeben nur ein ungenaues Bild. Die Aufschlüsselung (siehe Abbildung 3) nach den einzelnen Jahren zeigt eine längsame, stetige Zunahme der Mißbil-

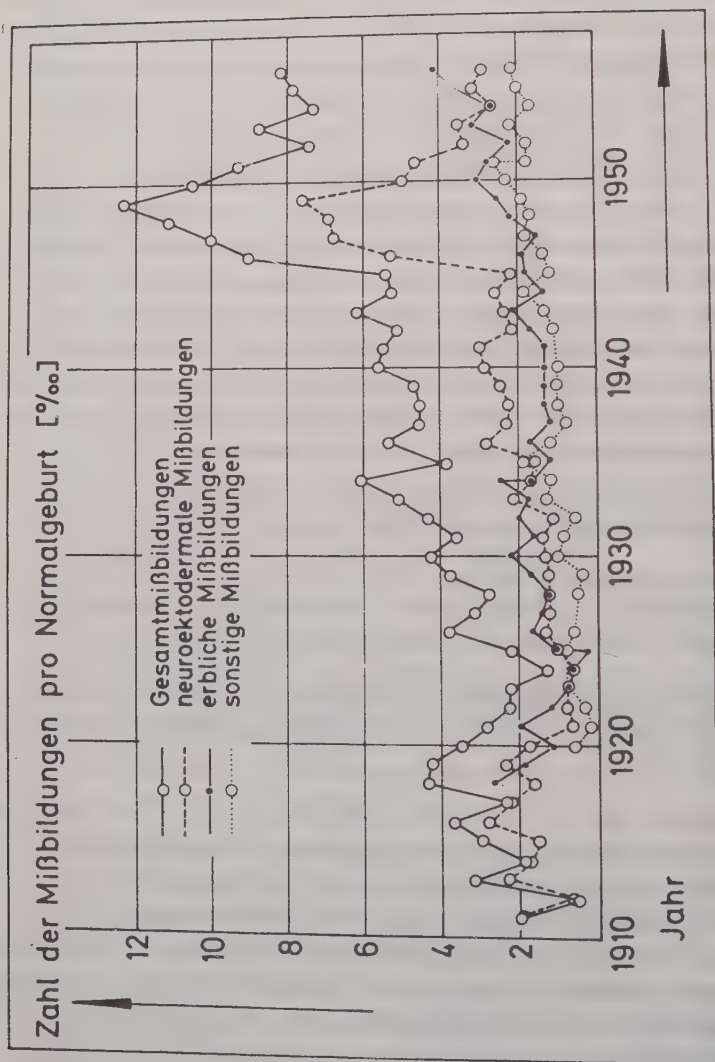


Abb. 2 Tausendsätze der Mißgeburten in Berlin von 1911 - 1956

dungen während des ersten Weltkrieges um $4,4 \text{ ‰}$ und ein Sinken in den folgenden fünf Jahren auf Vorkriegswerte von $1,3 \text{ ‰}$. Ab 1925 erfolgt dann ein erneuter langsamer, aber stetiger Anstieg bis 1936 auf $5,4 \text{ ‰}$. Von 1936 bis 1938 sinkt die Kurve, was S C H W A B B A U - E R (91) durch die damaligen rigorosen eugenischen Maßnahmen zu erklären versucht.

Mit dem Beginn des zweiten Weltkrieges kommt es zu einer weiteren Erhöhung der Mißbildungsfrequenz, so daß 1945 wiederum ein Wert von $5,4 \text{ ‰}$ erreicht ist. In den dann folgenden Nachkriegsjahren verdoppelt sich die Mißbildungshäufigkeit und erreicht 1949 einen Gipfelwert von $12,4 \text{ ‰}$. In den dann folgenden Jahren schließen sich die Ergebnisse von W I N T E R und P A E T Z (76) an. In dem von diesen Autoren erfaßten Zeitraum scheint es zu einer gewissen Konsolidierung der Mißbildungshäufigkeit gekommen zu sein.

Von 1950 erfolgt ein weiterer Abfall der Mißbildungshäufigkeit, der besonders 1952 mit $7,47 \text{ ‰}$ ins Auge fällt, obwohl hiermit noch keine Vorkriegswerte erreicht sind. Bis 1956 liegt der Tausendsatz ungefähr bei 8 ‰ .

E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) geben eine Häufigkeit der neuroektodermalen Mißbildungen von 1911 bis 1950 mit $3,3 \text{ ‰}$ an, die der erblichen Mißbildungen mit $1,6 \text{ ‰}$, während die Gruppe der sonstigen Mißbildungen bei $1,3 \text{ ‰}$ liegt. In allen drei Mißbildungsgruppen sind die Schwankungen von 1911 bis 1945 gering und zeigen keine Auffälligkeiten bezgl. der Zunahme der Mißbildungshäufigkeit nach dem zweiten Weltkrieg. Hier tritt eine entscheidende Wende ein.

Der folgenden Tabelle (Tab. 5) sind die Tausendsätze bestimmter Zeitabschnitte zu entnehmen.

Das Material wurde den Arbeiten von E I C H M A N N / G E - S E N I U S (22) und W I N T E R / P A E T Z (76) entnommen.

Tabelle 5

Autor	Jahr	Gesamt- gebur- ten	Gesamt- mißbil- dungen in ‰	neuro- ekto- dermale Mißbil- dungen	erbliche Mißbil- dungen	sonstige Mißbil- dungen
Eichmann und Gesenius	1929- 1944	255 297	6,9 ‰	3,2 ‰	1,8 ‰	1,8 ‰
	1945- 1949	97 401	8,6 ‰	5,7 ‰	1,5 ‰	1,5 ‰
Winter und Paetz	1951- 1956	144 206	8,15 ‰	3,06 ‰	3,16 ‰	1,93 ‰

Es zeigt sich, daß die starke Mißbildungserhöhung von 1949 hauptsächlich auf dem gehäuften Auftreten der neuroektodermalen Mißbildungen beruht. Sie sind mit über 60 % an den Gesamtmißbildungen dieser fünf Jahre beteiligt. Entsprechend verläuft die Kurve dieser Mißbildungsgruppe ungefähr parallel zur Kurve der Gesamtmißbildungen. W I N T E R und P A E T Z (76) konnten zeigen, daß in den folgenden Jahren ebenfalls die neuroektodermalen Mißbildungen bis 1956 weiterhin führend sind, obgleich sie in den letzten sechs Jahren um 2 ‰ niedriger liegen als in den Jahren 1945 bis 1950 und weiterhin im Fallen begriffen sind.

Dominierend in der Gruppe der neuroektodermalen Mißbildungen zeigen sich in den elf Nachkriegsjahren der Anenzephalus und die Spina bifida, während die Häufigkeit des Hydrozephalus und der Meningozele weiter bei Vorkriegswerten liegt.

Anenzephalus und Spina bifida sind zu 65 % an den neuroektodermalen Mißbildungen beteiligt. Die Gruppe der erblichen Mißbildungen hat im Gegensatz zu der vorigen Gruppe eine Erhöhung um ungefähr 1 ‰ erfahren. Von 1945 bis 1950 mit

1,5 ‰ ist sie in den folgenden sechs Jahren auf 3,16 ‰ angestiegen. Führend in dieser Gruppe sind hauptsächlich die Hasenscharte und der Klumpfuß. Dieser zeigt besonders in den letzten fünf Jahren einen langsamen, aber steten Anstieg, der besonders in den Jahren 1955 mit 0,84 ‰ und 1956 mit 1,12 ‰ ins Auge fällt. Anenzephalus und Hydrozephalus, Hasenscharte und Klumpfuß repräsentieren allein 60 % aller Mißbildungen.

Unauffällig verhält sich dagegen die Gruppe der sonstigen Mißbildungen, obwohl auch hier in den Nachkriegsjahren ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist.

Das Geschlechtsverhältnis bei den mißgebildeten Neugeborenen ergibt ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei den neuroektodermalen Mißbildungen in dem berücksichtigten Zeitraum und ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes unter den erblichen Mißbildungen.

Da ab 1950 die neuroektodermalen Mißbildungen eine Abnahme zeigten, dagegen die erblichen Mißbildungen anstiegen, ist es erklärlich, wenn E I C H M A N N (22) ein Geschlechtsverhältnis von 53,6 % weiblichen gegenüber 46,4 % männlichen angibt, während es bei W I N T E R und P A E T Z (76) bei 49,3 % (männlich) zu 50,7 % (weiblich) liegt. Beide Autoren bestätigen ferner, daß die Altersverteilung der Mütter die erwartete größere Mißbildungshäufigkeit in den älteren Jahrgängen ergibt. Eine ursächliche Beziehung von Mißbildungen und Häufigkeit des Partus konnte nicht gefunden werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, jetzt die Statistiken von E I C H M A N N / P A E T Z der Jahre 1911 bis 1956 durch unsere eigenen statistischen Feststellungen für die Jahre von 1956 bis 1964, die nur die Stadt Berlin betreffen, zu ergänzen, so daß damit ein Zeitraum von 53 Jahren in Berlin (ohne Umgebung) erfaßt ist.

IV. Eigene Untersuchungen

Als Grundlage dieser Mißbildungs-Statistik dient das Geburtengut aus 18 Westberliner Kliniken mit insgesamt 161 784 Geburten aus den Jahren 1956 bis 1964. Die Aufzeichnungen auf Vermerk über angeborene körperliche Mißbildungen der in diesem Zeitraum geborenen Kinder entstammt den Geburtenbüchern. Diesen wurden die Angaben über das Alter der Mutter, die Anzahl der Geburten sowie das Geschlecht des Kindes und die Art der Mißbildung entnommen.

Notiert wurde ferner, ob es sich um ein reifes oder unreifes Kind handelt. Hierbei wurde, da die Tragezeit nicht immer exakt bestimmbar ist, von den klinischen Reifezeichen ausgegangen, wobei die Grenze zwischen Reif und Unreif bei einem Gewicht von 2.500 g und einer Länge von 50 cm festgelegt wurde. Auch die Aussagen einer Lebend- oder Totgeburt wurden in diesem Zusammenhang vermerkt.

Eine absolute Angabe über Mißbildungen bei Neugeborenen ist schwer zu geben, da es nicht möglich ist, auch die Mißbildungen der inneren Organe zu erfassen, wie z.B. Zysten- niere, die sich oft erst im hohen Alter bemerkbar macht, Herzfehler, Geistesstörungen oder Aplasie der Ovarien usw. Ferner kommt noch hinzu, daß ein großer Teil der Totgeburten bzw. kurz nach der Geburt gestorbener Kinder nicht seziert wurde.

Aus diesem Grunde sind in der vorliegenden Arbeit nur die sichtbaren Mißbildungen berücksichtigt worden, obwohl auch hier die Einschränkung gemacht werden muß, daß nicht alle äußeren Mißbildungen bei Neugeborenen sofort erkannt werden, z.B. Hüftgelenkluxationen, die erst mit dem Beginn des Laufenlernens des Kindes deutlich werden.

Das von uns gesammelte Material wurde nach anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten geordnet, wie es aus Tabelle 6 zu ersehen ist.

Einzelne Mißbildungen, z.B. angewachsene Zunge, persistie-

rende Kloake, Hämangiom, Phimose, Penismißbildung, wurden nur einmal unter den 1952 mißgebildeten Fällen gefunden. Diese Einzelfälle und auch solche, die wegen ungenauer Registrierung keiner bestimmten Gruppe zugeordnet werden können, sind in der Rubrik "Sonstige Mißbildung" in den jeweiligen Gruppen aufgeführt

Tabelle 6

I. Akardie

- Acardius amorphus
- " acronus
- " acephalus
- " completus

II. Doppelmißbildung

- A. Symmetrische
 - 1. Cephalothorakophagus
 - 2. Thorakophagus
 - 3. Ischiophagus
- B. Asymmetrische
 - 1. Parasiten des Autositen
 - 2. Teratom

III. Mißbildungen des Gehirnschädels und der WS einschl. ZNS

- A. Störungen im apikalen Bereich
 - 1. Schädeldeformität
 - 2. Anenzephalus
 - 3. Hydrozephalus
 - 4. Mikro-Makrozephalus
 - 5. Zyklopie
 - 6. Arrhinenzephalie
 - 7. Meningo-Enzephalozele
 - 8. Mißbildungen ohne Angaben
- B. Kaudaler Bereich
 - 1. Spina bifida
 - 2. Meningo-Myelozele
 - 3. Mongolismus

IV. Mißbildungen des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane

1. Spaltbildungen
2. Augenmißbildungen
3. Ohrmißbildungen
4. Fazialisparesen
5. Mißbildungen ohne Angaben

V. Mißbildungen im Hals und Thoraxbereich

1. Halsfistel
2. Schiefhals
3. Ektopia cordis
4. Knöcherner Thorax
5. nicht näher benannte Mißbildungen

VI. Mißbildungen im Bauch- und Beckenbereich

1. Eventration
2. angeborene Nabel- und Zwerchfellbrüche
3. Analatresie
4. Hypospadie
5. Urogenitale Mißbildungen

VII. Mißbildungen der Knochen und Gelenke

- A.
 1. Schultergelenkverlagerung
 2. Verlagerung der Hüfte
 3. Mißbildung der Wirbelsäule
- B. Variation der Strahlenzahl
 1. Mehrfachbildung der Extremitäten
 - a) Extremitätenverdoppelung
 - b) Polydaktylie
 2. Rückläufige Schwankungen der Extremitätenstrahlen
 - a) Phokomelie
 - b) Peromelie
 - c) Oligodaktylie
- C. Störungen der Epiphysen und Gelenkentwicklung
 1. Klumpfuß
 2. Knickhackenfuß

D. Mißbildungen aufgrund der Störungen
der primitiven Weichteile

1. Syndaktylie
2. Spalthand
3. Mißbildungen ohne Angaben

VIII. Mißbildungen ohne nähere Angaben

Naturgemäß haftet einer statistischen Untersuchung über das Auftreten kongenitaler Mißbildungen eine Anzahl wohl nicht vermeidbarer Fehlerquellen an, die durch statistische Fehlerberechnungen abzusichern sind.

Diese Fehlerberechnungen beruhen auf der Tatsache, daß es keinen bindenden Beschluß über eine sachgemäße Erfassung noch über eine Einteilung der Mißbildungen gibt.

So fand ich z.B. in Geburtenbüchern oft nur die ungenaue Angabe "Mißbildung", in einem kleineren Berliner Krankenhaus wurden sogar Mißbildungen überhaupt nicht aufgeführt. Erst durch den Anstieg der Mißbildungen 1961/62 wurde man sich dieser Tatsache bewußt, so daß mit einer Eintragung der kindlichen Mißbildungen in den Geburtenbüchern begonnen wurde.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ergibt sich aus der Tatsache, daß es jedem Untersucher selbst überlassen ist, die Grenze zwischen Mißbildungen und Anomalie zu ziehen und somit geringe Abweichungen vom Normalen schon als Entartung zu bezeichnen. Auf diese Weise wird die subjektive Einstellung des Untersuchers zu diesen körperlichen Entartungen mit in eine Statistik übernommen.

1. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen

Unsere Mißbildungserhebung an 18 Westberliner Krankenhäusern in dem Zeitraum von 1956 bis 1964 hat zu einem Überblick von 161.784 Geburten geführt. Unter diesen fanden wir 1.652 mißgebildete Kinder, was einem Gesamtprozentsatz von 10,2 ‰ entspricht. Der Tausendsatz der Mißbildungen insgesamt liegt bei 12,05 ‰, so daß infolge von Mißbildungskombinationen auf ein mißgebildetes Kind 1,18 Mißbildungen entfallen. Diese Korrelation blieb über die einzelnen Jahre in etwa erhalten.

Mehr als die Häufigkeit der Mißbildungen prozentual interessiert ihre Summe in den einzelnen Jahren und unter diesen wiederum diejenigen Mißbildungen, die am stärksten an der Frequenzsteigerung beteiligt sind. In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten sowohl der Geburten als auch der Mißgeburten wiedergegeben, aufgeteilt nach den einzelnen Jahren von 1956 bis 1964.

Tabelle 7: Tausendsätze der Mißbildungen

Jahr	Geborene	Mißbildungen insgesamt	‰	Zahl der Kinder mit Mißbildungen	‰
1956	13.329	160	12,0	133	10,0
1957	13.688	136	9,9	133	9,7
1958	14.506	155	10,8	128	8,8
1959	16.660	199	11,3	160	9,6
1960	17.303	212	12,3	177	10,2
1961	19.300	268	13,9	218	11,3
1962	20.764	256	12,3	217	10,5
1963	22.336	260	11,6	234	10,5
1964	23.898	306	12,8	252	10,5
	161.784	1.952	12,05	1.652	10,2

Die grafische Darstellung (Abb. 4) zeigt eine Zunahme der Mißbildungen in diesem Zeitraum mit einem Minimum von 9,9 ‰ und einem Maximum von 13,9 ‰.

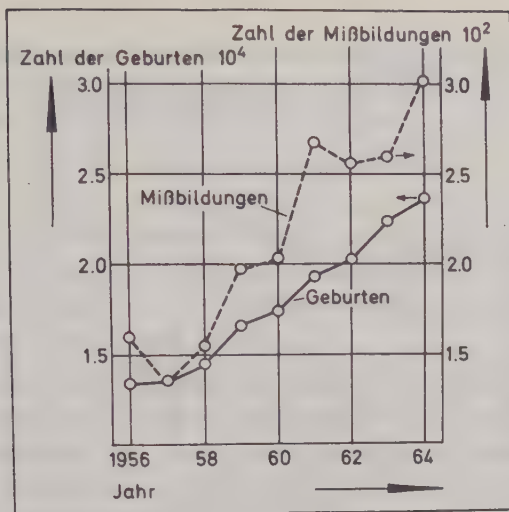


Abb. 4 Absolute Mißbildungshäufigkeit 1956 - 1964

Nach dem steilen Anstieg der Mißbildungen in den Nachkriegsjahren mit einem Höhepunkt 1949 mit 12,4 ‰ und der Abnahme auf durchschnittlich 8,1 ‰ in den Jahren 1950 bis 1956 fällt die Kurve bis 1957 weiterhin auf 9,9 ‰, obgleich hiermit bei weitem noch keine Vorkriegswerte (zweiter Weltkrieg) von 4 ‰ erreicht sind.

Es erfolgt dann ein langsamer, aber stetiger Anstieg, bis 1961 ein Kumulationspunkt von 13,9 ‰ erreicht ist. In den folgenden Jahren sinken die Werte. Sie scheinen jedoch seit 1963 wieder im Steigen begriffen zu sein, was auf eine stärkere Mißbildungskombination hinweisen würde, da ein Anstieg der Zahl der mißgebildeten Kinder in den letzten Jahren nicht zu registrieren ist.

Deutlicher als diese absoluten lassen die relativen Zahlenwerte (Abb. 5) die Mißbildungserhöhung von 1961 hervortreten. Während in dem Zeitraum 1956 bis 1960 und ab 1962 die Mißbildungskurve einen fast parallelen Lauf zu dem Kurvenverlauf der Normalgeburten erkennen läßt, tritt 1962 deutlich der Mißbildungsanstieg hervor. Der langsame, aber

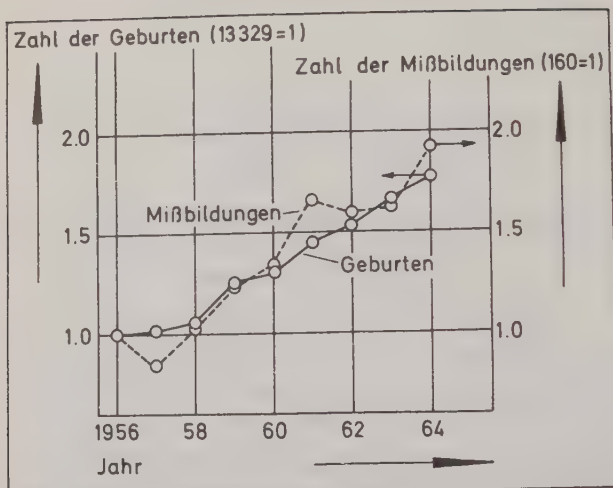


Abb. 5 Relative Häufigkeit der Geburten und Mißbildungen von 1956 - 1964

stetige Anstieg bis 1961 und der anschließende Abfall stimmen mit anderen Literaturangaben dieser Jahre erein (v. Z I M M E R M A N N (119), M A N Z K E und F A L K (66)).

2. Häufigkeit der einzelnen Mißbildungen

Einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Mißbildungen in Berlin während der Jahre 1956 bis 1964 ist aus folgender Aufstellung am Ende des Kapitels (Tab. 11), S.58, zu ersehen. Das Krankengut wurde nach anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten in die sieben Hauptgruppen unterteilt.

1. Akardie
2. Doppelmißbildungen
3. Mißbildungen des Gehirnschädels und der Wirbelsäule einschließlich Zentralnervensystem

4. Mißbildungen des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane
5. Mißbildungen im Hals- und Thoraxbereich
6. Mißbildungen im Bauch und Beckenbereich
7. Mißbildungen der Knochen und Gelenke.

In der ersten Gruppe, der Akardie, ist keine Mißbildung zu verzeichnen, während wir bei den Doppelmißbildungen einen weiblichen Thorakophagus und 24 Teratome registrierten, über deren Größe und Lage den Geburtenbüchern keine Angaben zu entnehmen waren.

Den Doppelmißbildungen schließt sich die Gruppe des Gehirnschädels und der Wirbelsäule einschließlich des Zentralnervensystems an, die 434 Mißbildungen umfaßt und somit mit 22,2 % an den Gesamtmißbildungen beteiligt ist. Von den 24 Kindern mit pathologischen Schädeldeformitäten, die ebenfalls nicht näher charakterisiert waren, wurden vier tot geboren. Gering und deshalb statistisch nicht weiter zu verwerten, sind die Angaben des Mikro- und Makrozephalus (4 Fälle) sowie die Meningoenzephalozele mit ebenfalls 4 Fällen.

Unter den neuroektodermalen Mißbildungen im apikalen Bereich nehmen Anenzephalus und Hydrozephalus die führende Stellung ein. (Tabelle 8)

Wir fanden 83 Kinder mit einem Anenzephalus, von denen 57 tot geboren wurden, und unter diesen 57 wiederum 42, die nicht die Zeichen der Reife aufwiesen. Beim Anenzephalus überwiegt das weibliche Geschlecht, wie es überhaupt bei allen weiteren neuroektodermalen Mißbildungen, jedoch in geringerem Maße, überwiegt.

Die Verteilung des Anenzephalus in unserem Material über die zehn untersuchten Jahre zeigt einen ständigen Rückgang dieser Mißbildungen bis auf 0,4 ‰ im Jahre 1964, während 1956 noch der doppelte Wert vorlag. Die gleichen Befunde machten auch S A L L E R (87) für Bayern sowie B A U C K S (4) und Z S C H O C H (120). Während G E S E N I U S und E I C H M A N N (22) noch einen Durchschnittswert von

Tabelle 8

Jahr	Geborene	Spina bifida	%oo	Hydro- zephalus	%oo	Anen- zephalus	%oo	Mongolis- mus	%oo
1956	13 329	14	1,1	14	1,1	11	0,8	8	0,6
1957	13 688	10	0,7	4	0,3	7	0,5	6	0,4
1958	14 506	12	0,8	10	0,7	9	0,6	2	0,1
1959	16 600	14	0,8	10	0,6	7	0,4	9	0,5
1960	17 303	11	0,6	11	0,6	6	0,3	9	0,5
1961	19 300	16	0,8	17	0,9	11	0,6	6	0,3
1962	20 764	16	0,8	15	0,7	12	0,6	14	0,7
1963	22 336	5	0,2	7	0,3	11	0,5	12	0,5
1964	23 898	13	0,5	11	0,5	9	0,4	9	0,4
	161 784	111	0,7	99	0,6	83	0,52	75	0,4

1,4 ‰ und P A E T Z (76) in den folgenden Jahren von 1,12 ‰ fanden, liegt unser Wert bei 0,52 ‰. Seit dem großen Mißbildungsgipfel 1949 ist es bei dieser Mißbildung zu einem ständigen Sinken gekommen (Abb. 6).

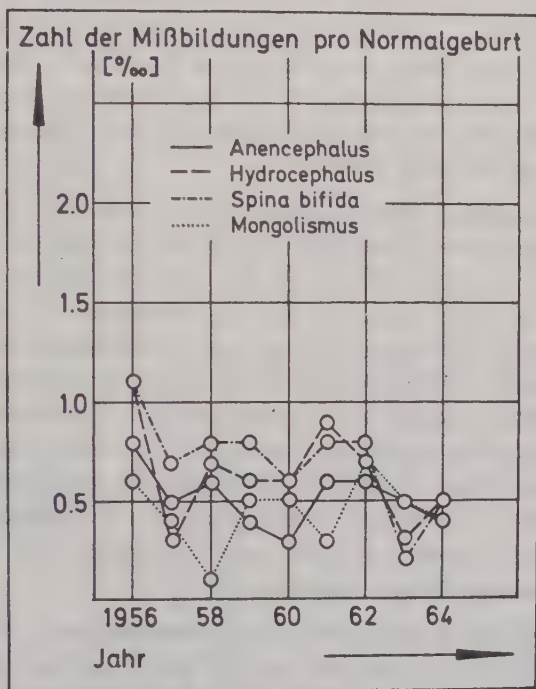


Abb. 6 Häufigkeit neuroektodermaler Mißbildungen

Im Abnehmen sind ferner ebenfalls über die letzten 20 Jahre der Hydrozephalus sowie die Spina bifida. Da teilweise die genaue Beschreibung der Spaltbildungen des Rückens nicht angegeben wurde, habe ich unter Spina bifida alle Spaltbildungen im Bereich des Wirbelkanals zusammengefaßt (Rachichisis). Wir fanden 99 Fälle mit Hydrozephalus und 111 mit Spina bifida. Geringer als beim Anenzephalus ist die Totgeburtenziffer beim Hydrozephalus mit 31,3 % und noch geringer bei der Spina bifida mit 13,5 %, während wir

ja beim Anenzephalus 70 % Totgeburten fanden.

Das Vorkommen des Mongolismus, obwohl er in diesem Sinne keine Mißbildung des Zentralnervensystems darstellt, sondern auf einer Genaberration beruht, zeigt eine geringe rückläufige Tendenz in den letzten zwei Jahren. Dieses könnte man auf den Rückgang der Schwangerschaften älterer Frauen zurückführen. Beide Geschlechter waren am Mongolismus im gleichen Maße beteiligt. Das hier vorliegende Material über die Häufigkeit des Mongolismus mag nicht als bindend gelten, da der Mongolismus in den meisten Fällen erst später erkannt wird.

Den neuroektodermalen Mißbildungen folgen mit 16,2 % die Mißbildungen des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane. In dieser Gruppe führt besonders die Gesichtsspalte mit rund 80 %. Unter der Bezeichnung "Gesichtsspalte" wurden infolge ungenauer Eintragungen in den Geburtenbüchern Hasenscharte und Wolfsrachen sowie isolierte Gaumenspalten und seltene Gesichtsspalten zusammengefaßt. Aus diesem Grunde möchte ich die Angaben über die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Spaltmißbildungen dem Buch von J. G A B K A (33, 1. Auflage) "Hasenscharten und Wolfsrachen" entnehmen. Tabelle 9 gibt eine Übersicht von 3.137 untersuchten Fällen wieder.

G A B K A fand nach Abzug der isolierten Gaumen- und Velumspalten 54,2 % einseitige und 15,0 % doppelseitige Spalten (3:1). Unter den einseitigen Spalten dominiert die linke Seite mit 35,8 % gegenüber der rechten mit 18,4 %, entsprechend einem Verhältnis von 2:1. Von allen Spaltbildungen ist die Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte links mit 25,4 % die häufigste.

Die Schwankungsbreite der Häufigkeit der Gesichtsspalten ist relativ gering. Während E I C H M A N N (22) nur für die Hasenscharte einen Satz von 0,7 ‰ angibt, liegt bei P A E T Z (76) der Satz bei 0,91 ‰, bei E H R A T (21) bei 1,49 ‰.

Tabelle 9: Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Lippen- und Gaumenspaltenformen

Spaltformen	männlich		weiblich		zusammen	
	Fall- zahl	% aller Fälle	Fall- zahl	% aller Fälle	Fall- zahl	% aller Fälle
Linkss. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte	473	15,5	310	9,9	783	25,4
Rechtss. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte	266	8,5	136	4,3	402	12,8
Doppels. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte	267	8,5	125	3,9	392	12,4
Linkss. Lippenspalte	266	7,2	102	3,2	328	10,4
Rechtss. Lippenspalte	109	3,4	67	2,2	167	5,6
Doppels. Lippenspalte	58	1,8	27	0,8	85	2,6
Isol. Velumspalte	199	6,3	225	7,1	424	13,4
Isol. Gaumenspalte	206	6,6	324	10,3	530	16,9
Med. Oberlippen-, quere und schräge Gesichtsspalte	10	0,3	7	0,2	17	0,5
zusammen	1.814	58,1	1.323	41,9	3.137	100,0

Unsere Durchschnittswerte von 1,5 ‰ finden sich somit mit den Daten der Literatur in Übereinstimmung. Schon 1942 hatte F O G H - A N D E R S E N (26) einen Wert von 1,5 ‰ errechnet. Bei G A B K A (33) entfällt dagegen auf 900 Normalgeburten eine Spaltbildung. In den letzten Jahren konnte GABKA eine Frequenzsteigerung der Gesichtsspalten für das Land Berlin errechnen, so daß heute mit einer Häufigkeit von 1:650 zu rechnen ist.

Interessant ist ferner, daß eine Beziehung zwischen Schwachsinn und Spaltbildungen nicht nachgewiesen werden konnte (G A B K A (30)). Der Autor stellte anhand umfangreicher Untersuchungen fest, daß Spaltbehaftete unter angeborenen Schwachsinnigen nur in einem Verhältnis von 1:1401 vorkommen. Das bedeutet also, daß bei geistig defekten Menschen fötale Gesichtsspalten seltener vorkommen als bei Normalen.

Unter den Mißbildungen der Sinnesorgane fanden wir 8 Augenmißbildungen und 46 Ohrmißbildungen. Ob es jedoch zu einem Anstieg der Ohrmißbildungen gekommen ist, wie er in den Jahren 1960 bis 1962 von S A L L E R (87) für München beobachtet worden ist, läßt sich infolge des geringen Materials für Berlin nicht sagen.

An der Spitze aller Mißbildungen steht die VII. Gruppe, in der die Mißbildungen der Knochen und Gelenke aufgeführt sind. Sie ist mit 55,5 % an den Gesamtmißbildungen beteiligt. Die hier gegebene Übersichtstabelle enthält sämtliche vorkommenden Extremitätenmißbildungen, auch diejenigen, die nicht zum Dysmelie-Syndrom zu rechnen sind. Wir unterteilen das große Material der Extremitätenmißbildungen nach den Vorkommnissen an den unteren und oberen Extremitäten und ordnen die hier auftretenden Variationen unter Berücksichtigung der entwicklungsgeschichtlichen Veränderungen in:

1. Mehrfachbildungen der Extremitäten
2. Rückläufige Schwankungen der Extremitäten-Strahlen
3. Störungen der Epiphysen und Gelenkentwicklung
4. Mißbildungen aufgrund der Störungen der primitiven Weichteile

Unter unseren 1652 mißgebildeten Kindern fanden wir 914 Mißbildungen der Knochen und Gelenke. Hierbei sind die unteren Extremitäten mit 677 Mißbildungen häufiger befallen als die oberen mit 209. Es besteht ein Verhältnis von nicht ganz 3:1. Diese Feststellung ergibt sich auch für die einzelnen untersuchten Jahre, in denen die Gliedmaßenbildungen durchaus an der Spitze stehen. Wir errechneten einen relativen Prozentsatz von 5,6 ‰, während er in den Jahren 1911 bis 1950 bei 1,3 ‰ nach den E I C H M A N N schen (22) Angaben und von 1951 bis 1956 bei 1,59 ‰ liegt (P A E T Z (76)).

Die Verteilung der Extremitätenmißbildungen über den von uns untersuchten Zeitraum zeigt einen Abfall von 1956 bis 1958 um 1 ‰.

Tabelle 10: Tausendsätze der am häufigsten vertretenen Mißbildungen

Jahr	Ge- borene	Mißbil- dungen der Knochen u. Ge- lenke	‰	Klump- füße	‰	Knick- hacken- füße	‰	Dysme- liesyn- drom	‰
1956	13 329	69	5,2	28	2,1	13	1,0	5	0,4
1957	13 688	61	4,5	14	1,0	19	1,4	2	0,15
1958	14 506	59	4,1	14	1,0	16	1,1	4	0,3
1959	16 660	95	5,7	26	1,6	37	2,2	7	0,4
1960	17 303	90	5,2	21	1,2	30	1,7	9	0,5
1961	19 300	130	6,7	32	1,1	29	1,0	16	0,8
1962	20 764	111	5,3	36	1,7	22	1,1	10	0,5
1963	22 336	139	6,2	33	1,5	40	1,8	10	0,45
1964	23 898	160	6,7	45	1,9	46	1,9	11	0,5
	161 784	914	5,6	249	1,5	252	1,5	74	0,45

In den darauffolgenden Jahren kommt es dann zu einem signifikanten Anstieg, der seinen Gipfel 1961 mit 6,7 ‰ erreicht hat. Dann fallen die Werte im Jahre 1962 auf 5,3 ‰

und zeigen in den dann folgenden Jahren wieder eine steigende Tendenz (Abb. 7).

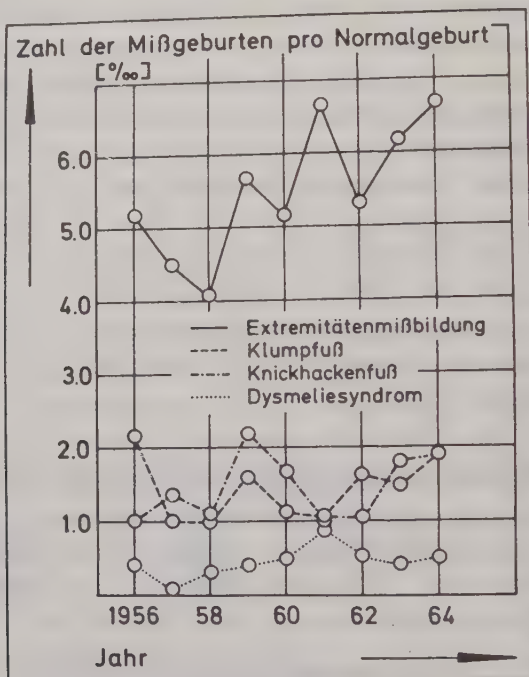


Abb. 7 Häufigkeit der Extremitätenmißbildungen von 1956 bis 1964

Aus der Tabelle am Ende des Kapitels (Seite 58) ist zu ersehen, daß die hohe Prozentzahl der Gliedmaßenmißbildungen von über 55 % der Gesamtmißbildungen hauptsächlich durch den Klumpfuß und Knickhackenfuß bedingt ist. Beide Mißbildungen sind zu 3 ‰ an dem relativen Extremitätenmißbildungssatz von 5,6 ‰ beteiligt. Sowohl der Klumpfuß als auch der Knickhackenfuß zeigen, wie aus der grafischen Darstellung (Abb. 7) zu ersehen ist, im Jahr 1959 einen Gipfel. Dann fällt die Kurve und hat 1961 ihren tiefsten Wert erreicht. Im folgenden Zeitraum steigt die Häufigkeit dann wieder an. Somit fällt eine Beteiligung dieser

beiden Mißbildungsformen an der Erhöhung der Extremitätenmißbildungen im Jahre 1961 fort. Außer den 104 Fällen an Polydaktylie und den 53 Fällen an Syndaktylie setzt sich der Rest der Gliedmaßenmißbildungen aus überwiegend solchen Abweichungen von der Norm zusammen, die aktuell weniger von Bedeutung sind.

Im September 1961 berichtete W I E D E M A N N (115) als erster über ein gehäuftes Auftreten von Extremitätenmißbildungen, bei denen es sich um Minusvarianten handelt, die in der Mehrzahl mit anderen Mißbildungen, vor allem des Herzens und des Intestinums kombiniert waren. Im einzelnen umfaßt das Syndrom hypo- und aplastische Fehlbildungen der Extremitäten, wie z.B. Phokomelie, Ektromelie, Radiusaplasie, Aplasie des ersten Strahles, Hypophalangie des Daumens sowie brachiale Amelie. Ferner die Fibulaaplasie, Hypo- bzw. Aplasie des ersten Strahls der unteren Extremitäten.

Ein gehäuftes Auftreten des Dysmelie-Syndroms finden wir auch von M A S S E N B A C H / M I L D E N S T E I N (70) sowie von L E N Z (62), S A L L E R (88,89) und P E T E R S E N (81) bestätigt.

Die in diesem Zusammenhang von uns durchgeführten Untersuchungen ergeben, daß sich zunächst eine Steigerung dieser Minusvarianten von Fehlbildungen der Extremitäten in den Jahren 1960 bis 1961 nachweisen läßt. Bis zum Jahr 1959 ist die Rate dieser Mißbildungen an den Gliedmaßen ohne Bedeutung, signifikante Unterschiede bestehen nicht. Im Jahr 1961 steigt die Zahl um das Doppelte an. Es folgt dann wieder eine Abnahme dieser schweren Mißbildungsform.

Somit konnten wir anhand unseres Materials zeigen, daß nicht nur die Mißbildungen im allgemeinen in den vergangenen Jahren eine Zunahme erfuhren, die besonders 1961 auffällt, sondern auch die Extremitätenmißbildungen, und unter ihnen die hypo- und aplastischen Formen vorübergehend eine deutliche Steigerung erfahren haben.

- 59 -

	lebend				tot				insges.
	♀	♂	♀	♂	zus.	♀	♂	zus.	♀
	reif	unreif	reif	unreif	zus.	♀	♂	zus.	♀

IV. Mißbildungen des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane

1. Spaltbildungen des Gesichts	118	90	9	14	231	4	5	3	5	17	248	134	114
2. Augenmißbildg.	5	2	-	-	7	-	-	-	1	1	8	5	3
3. Ohrmißbildungen	23	15	2	2	42	-	2	-	2	4	46	25	21
4. Fazialis-Parese	4	7	2	-	13	-	-	-	-	-	13	6	7
5. Mißbildungen ohne nähere Ang.	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1

150	115	13	16	294	4	7	3	8	22	316	170	146
-----	-----	----	----	-----	---	---	---	---	----	-----	-----	-----

V. Mißbildungen im Hals- und Thoraxbereich

1. Halsfistel	1	1	-	-	2	-	-	-	-	2	1	1	
2. Schiefhals	17	11	3	2	33	1	-	1	-	2	35	22	13
3. Ektopia cordis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4. Knöcherner Thorax	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	1
5. Mißbildungen ohne nähere Ang.	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	1
	18	14	3	2	37	1	-	1	-	2	39	23	16

VII. Mißbildungen der Knochen und Gelenke

1. Schultergelenk-

1. Schultergelenk- verlagerung	1	2	-	-	3	-	-	-	-	3	1	2
2. Verlagerung der Hüfte	6	8	3	-	17	-	-	-	-	17	9	8
3. Mißbildungen der Wirbelsäule	3	3	1	-	7	-	1	-	-	8	4	4
Übertrag:	10	13	4	-	27	-	1	-	-	28	14	14

(Fortsetzung v. Tab.11)

(Fortsetzung v. Tab.11)

	lebend				tot				insges.				
	reif ♀	unreif ♂	♀	♂	reif ♀	unreif ♂	♀	♂					
	♀	♂	♀	♂	zus.	♀	♂	zus.	l+t - zus.	♀	♂		
A. Übertrag:	10	13	4	-	27	-	1	-	28	14	14		
B.													
<u>Variation der Strahlenzahl an der unteren Extremität</u>													
1. Mehrfachbildung der Extremitäten													
a) Extremitätenverdoppelung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
b) Polydaktylie	22	24	4	4	54	1	-	1	4	6	28	32	
2. Rückläufige Schwankungen der Extremitätenstrahlen													
a) Phokomelie	3	1	1	-	5	-	-	-	1	1	4	2	
b) Peromelie	8	4	4	5	21	-	1	1	1	3	13	11	
c) Oligodaktylie	5	5	1	-	11	-	-	-	1	1	6	6	
3. Störungen der Epiphysen und Gelenkentwicklung													
a) Klumpfuß	117	77	22	19	235	2	8	3	1	14	144	105	
b) Knickhackenfuß	112	122	10	7	251	-	1	-	-	1	252	122	130
4. Mißbildungen aufgrund der Störungen der primitiven Weichteile													
a) Syndaktylie	19	7	2	-	28	-	-	-	-	-	28	21	7
b) Spaltfuß	1	1	-	-	2	-	-	-	-	-	2	1	1
c) Mißbildungen ohne Angaben	20	14	3	2	39	-	-	2	3	5	44	25	19
	317	268	51	37	673	3	11	7	11	32	705	378	327

	lebend		tot		zus.	reif		zus.	1 + t - zus.		insges.
	♀	♂	♀	♂		♀	♂		♀	♂	
1. Mehrfachbildung der Extremitäten											
a) Extremitätenverdoppelung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b) Polydaktylie	24	15	2	-	41	-	1	2	44	27	17
2. Rückläufige Schwankungen der Extremitätenstrahlen											
a) Phokomelie	5	3	1	3	12	-	3	2	17	9	8
b) Peromelie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
c) Oligodaktylie	2	5	4	2	13	1	-	1	15	7	8
3. Störungen der Epiphysen und Gelenkentwicklung											
a) Klumpfuß	7	2	3	-	12	-	1	1	14	11	3
b) Knickfuß	3	2	-	-	5	-	-	-	5	3	2
4. Mißbildungen aufgrund der Störungen der primitiven Weichteile											
a) Syndaktylie	13	9	1	1	24	-	1	-	25	15	10
b) Spalthand	-	-	1	-	1	-	-	1	2	1	1
c) Mißbildungen ohne Angaben	33	27	14	6	80	2	2	3	87	51	36
	87	63	26	12	188	3	-	8	209	124	85

(Fortsetzung v. Tab.11)

		lebend		tot			
		reif	unreif	reif	unreif	zus.	l+t - zus.
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
<u>Summe aller Mißbildungen von 1956-1964</u>							
828	627	136	116	35	65	58	87
				1707		245	1952
						1057	895
<u>Summe der mißgebildeten Kinder von 1956 - 1964</u>							
727	561	93	93	31	44	44	59
				1474		178	1652
						895	757

l = lebend, t = tot, zus. = zusammen

3. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen nach dem Gebäralter der Mutter

Auf die Bedeutung des Alters der Mutter für die Ätiologie der Fehlbildungen wiesen in dem letzten Jahrzehnt erneut E H R A T (21), K L E B A N O W (57), H E G N A U (47), P A E T Z und W I N T E R (76) sowie E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) hin. Diese Gedankengänge beschäftigten Wissenschaftler Jahrhunderte hindurch, nachdem schon P L A T O N in seinem Werk "Der Staat" Politeia forderte, das gebärfähige Alter der Frau auf 40 Jahre festzusetzen, um jeden Nachwuchs bei älteren Frauen zu verhindern.

Eine Zunahme der Mißbildungsfrequenz wurde bei Frauen mit dem Gebäralter zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr gegenüber den jüngeren Jahrgängen um mehr als die Hälfte beobachtet, während Mütter im 50. Dezennium etwa dreimal so viel somatisch abwegige Kinder zur Welt brachten als jüngere Jahrgänge. Wenn diese Resultate auch statistisch nachgewiesen scheinen, so war es ohne Zweifel notwendig, sie mit einem in West-Berlin in den Jahren 1956 bis 1964 gesammelten Material in Korrelation zu bringen und zu prüfen, ob alle Entwicklungsstörungen in gleicher Weise an diesem altersbedingten Mißbildungsanstieg beteiligt sind oder ob einzelne Mißbildungen hier besonders hervortreten. Bei der Auswertung des Geburtengutes wurden alle Gebärenden nach Altersstufen als auch nach der Parazahl unterteilt. Dabei wurden jeweils fünf Jahrgänge zu einer Gruppe zusammengefaßt. Wegen der geringen Geburten bei Frauen mit einem Alter unter 19 Jahren, ebenso wie bei Frauen über 40 Jahren wurden diese jeweils in einer Gruppe zusammengefaßt.

Um Vergleichsmöglichkeiten der Mißbildungshäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen zur Gesamtzahl der Geburten in diesen Sparten zu erhalten, wurden von 16.906 nicht mißgebildeten Kindern das Alter der Mutter und die Parazahl ebenfalls notiert und mit dem Umrechnungsfaktor 9,56962 auf die 161.784 Geburten berechnet, die in dieser Arbeit während

der Jahre 1956 bis 1964 in West-Berlin untersucht wurden. Die errechneten Zahlen sind in der Tabelle 12 unter Normalgeburten wiedergegeben.

Ebenfalls sind aus der Tabelle am Ende des Kapitels die Tausendsätze der gesamten mißgebildeten Kinder und der häufiger zur Beobachtung gekommenen Defektformen in den einzelnen Altersklassen zu ersehen. Da die Tabelle in der vorliegenden Form wegen der Fülle der enthaltenden Daten viel zu unübersichtlich ist und sich eine übersichtlichere Anordnung nicht durchführen läßt, werden die Werte jeweils in den Abbildungen grafisch dargestellt. Daß die Geburtenhäufigkeit mit zunehmendem Alter der Mutter abnimmt, ist bekannt. Die meisten Geburten findet man bei Müttern in einem Alter von 20 bis 29 Jahren. Entsprechend sind unsere Ergebnisse der Normalgeburten. 67,1 % der Mütter befanden sich in einem Alter von 20 bis 29 Jahren. Zu den gleichen Ergebnissen kommen wir, wenn wir die prozentuale Häufigkeit unseres Untersuchungsmaterials für die Mißbildungen berechnen. Die Abnahme der Mißbildungshäufigkeit mit zunehmendem Alter ist jedoch nur eine scheinbare. Setzt man nämlich die Häufigkeit der Mißbildungen in den einzelnen Altersklassen in Korrelation zu den Gesamtmißbildungen, so erkennt man einen stetigen Anstieg mit zunehmendem Gebäralter der Mutter, der besonders deutlich jenseits des 35. Lebensjahres der Mutter hervortritt. Dagegen scheinen bei Frauen bis zu diesem Lebensalter keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf die Mißbildungsfrequenz ihrer Kinder aufzutreten.

Um die Mitte des vierten Dezenniums scheinen Faktoren hervorzutreten, die zu einer generativen Leistungsminderung mit steigendem Entbindungsalter führen. In einem Gebäralter bis zu 19 Jahren finden wir übereinstimmend mit P A E T Z (76) im Gegensatz zu den E I C H M A N N schen (22) Angaben einen relativ höheren Prozentsatz der mißgebildeten Kinder als bei einem Alter von 20 bis 35 Jahren. Das gehäufte Auftreten von Mißbildungen in dieser Altersgruppe

wird besonders durch den Anenzephalus, Hydrozephalus sowie die Extremitätenmißbildungen bedingt. Jenseits des 35. Lebensjahres finden auch wir dann den in der Weltliteratur bekannten Anstieg um nicht ganz die Hälfte.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, welche der Mißbildungen eine Zunahme der Häufigkeit bedingen. Aus der Tabelle 12 ist deutlich zu erkennen, daß durchaus nicht alle Entartungen eine Abhängigkeit vom Alter der Mutter zeigen. Einen Anstieg in der Gesamtheit findet man bei den Mißbildungen des Zentralnervensystems. Hier tritt besonders der Mongolismus bei den Spätgeborenen viel mehr in Erscheinung als die Spaltbildungen des Rückenmarks, die nur einen geringen Anstieg zeigen, siehe Abb. 8.

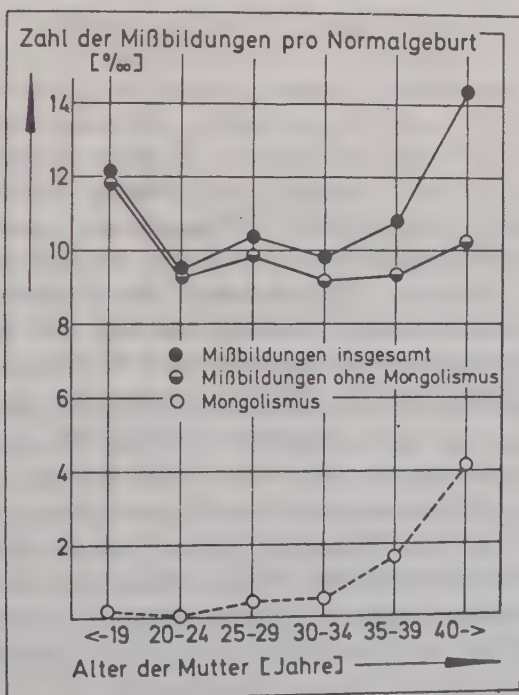


Abb. 8 Mißbildungen in Abhängigkeit vom Alter der Mutter

Der in der Literatur stets angeführte und auch von uns festgestellte Anstieg der Mißbildungen bei Müttern über 40 Jahre ist nur ein geringer und fällt praktisch nicht ins Gewicht, wenn man die Fälle mit Mongolismus beiseite läßt. Die grafische Darstellung der Mißbildungen ohne Mongolismus zeigt dementsprechend einen fast parallelen Verlauf zu der Kurve der Mißbildungen insgesamt.

Daß das Alter der Mutter beim Mongolismus extrem hoch ist, ist seit langem bekannt und durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. Diese Tatsache zeigt sich auch bei unseren Erhebungen. Bei einem Alter von 25 bis 34 Jahren beträgt die relative Häufigkeit 0,5 ‰, nimmt in den folgenden fünf Lebensjahren um das Dreifache zu und hat im Alter über 40 Jahren 4,1 ‰ erreicht.

Einen Anstieg des Hydrozephalus und Anenzephalus, wie er von W I N T E R / P A E T Z (76), E I C H M A N N / G E S E - N I U S (22) festgestellt wurde, können wir nicht finden. Ebenso konnten wir auch ein gehäuftes Auftreten von Spaltbildungen des Gesichtes bei Kindern jüngerer Mütter, wie es T I E D E M A N N (103) angibt, nicht finden. Die relative Häufigkeit ist bei uns in allen Altersgruppen ungefähr gleich hoch. Im Gegensatz hierzu ergeben frühere Untersuchungen von G A B K A (33) an einem viel größeren Zahlenmaterial eine signifikante Erhöhung der Zahl der Neugeborenen mit Gesichtsspalten bei Müttern über 35 Jahren.

Einige weitere Mißbildungen werden im Hinblick auf die Altersbeziehungen der Mütter geprüft, wie zum Beispiel die Extremitätenmißbildungen, und unter ihnen werden besonders die am häufigsten auftretenden Formen hervorgehoben, wie Knickhackenfuß und der Klumpfuß. Hierbei zeigte sich eine Häufung der Extremitätenmißbildungen besonders bei den jüngeren Altersklassen, also bei Müttern bis zu 19 Jahren von 8,5 ‰, während der relative Wert in den folgenden Altersgruppen bei ungefähr 5 ‰ liegt (Abb. 9).

Die grafische Darstellung (Abb. 9) zeigt eine Abnahme bis zum 35. Lebensjahr der Mutter auf 4,3 ‰, um dann um den

Wert von 2 ‰ wieder anzusteigen. Klumpfuß und Knickhackenfuß sind hierbei in gleichem Maße beteiligt. Die gleichen überraschenden Abweichungen von früheren Angaben stellte ebenfalls S A L L E R (87,88) für Bayern sowie S I E V E R S (92) fest.

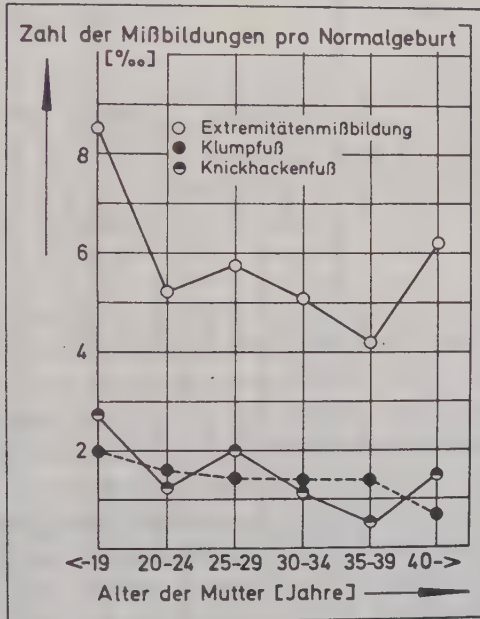


Abb 9 Extremitätenmißbildungen in Abhängigkeit vom Alter der Mutter

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Normalgeburten,

der gesamten Mißbildungen und einzelner Mißbildungsformen nach dem Gebäralter der Mutter

Alter der Mutter	Normal- geburt	Miße- bild. Kinder insges.	Anen- zephalus	Hydro- zephalus	Spina bifida	Gesichts- spalte	Hypo- spadie	Extre- mitäten- mißbild.	Klump- fuß	Knick- hacken- fuß	Mongo- lismus	Miße- bild.
-19	16286	196	(0,9)	(0,8)	(0,2)	(1,7)	(0,5)	(8,5)	(2,0)	(2,7)	(0,2)	(11,9)
			15	13	4	28	8	138	33	43	3	193
20-24	63203	599	(0,3)	(0,7)	(0,7)	(1,4)	(0,7)	(5,3)	(1,6)	(1,3)	(0,1)	(9,3)
			22	42	43	90	46	334	101	82	8	591
25-29	45385	472	(0,6)	(0,5)	(0,7)	(1,6)	(0,6)	(5,7)	(1,5)	(2,0)	(0,5)	(9,9)
			26	23	34	73	27	260	66	93	23	449
30-34	22839	223	(0,5)	(0,8)	(0,9)	(1,6)	(0,5)	(5,1)	(1,4)	(1,1)	(0,5)	(9,2)
			11	18	21	36	10	116	31	25	12	211
35-39	11355	123	(0,6)	(0,3)	(0,6)	(1,5)	(0,5)	(4,3)	(1,4)	(0,4)	(1,6)	(9,3)
			7	3	6	17	6	49	16	5	18	105
40-	2716	39	(0,7)	(-)	(1,1)	(1,5)	(0,8)	(6,3)	(0,7)	(1,5)	(4,1)	(10,3)
			2	-	3	4	2	17	2	4	11	28
	161784 · 1652		(0,5)	(0,6)	(0,7)	(1,5)	(0,6)	(5,6)	(1,5)	(1,5)	(0,4)	(9,8)
			83	99	111	248	99	914	249	252	75	1577

die in Klammern gesetzten Zahlen = ‰

4. Häufigkeitsverteilung der Mißbildungen nach der Geburtenfolge

Die Untersuchungen des Materials im Hinblick auf die Geburtenfolge, d.h. das wievielte Kind mit einer Mißbildung behaftet war, ergibt keine ursächlichen Beziehungen. Für die Verteilung der Normalgeburten auf die einzelnen Partus errechneten wir folgende Werte:

Tabelle 13:

	Normale Neugeborene in Berlin 1956 bis 1964	Mißgebildete Kinder in Berlin 1956 bis 1964	Normale Neugeborene nach ZANGEMEISTER 1927
Erstgebärende	55,5 %	59,2 %	20 %
Zweitgebärende	26,9 %	23,5 %	18 %
Drittgebärende	10,8 %	9,5 %	15 %
Mehrgebärende	7,1 %	7,8 %	47 %

die mit der neueren Literatur übereinstimmen. Ein Vergleich mit den von ZANGEMEISTER (118) 1927 errechneten Werten läßt den großstädtischen Geburtenrückgang deutlich hervortreten. Die Partushäufigkeit der Mißgeburten in dem gleichen Zeitraum ergibt ungefähr den gleichen Prozentsatz. Die relative Häufigkeit der Mißbildungen in den einzelnen Gruppen dagegen zeigt, daß es in der Gruppe der Erstgebärenden sowie der Mehrgebärenden zu einer, wenn auch nur geringen, Erhöhung gekommen ist, während bei den Zweit- und Drittgebärenden relativ weniger Mißgeburten vorkommen.

Die Untersuchungen der am häufigsten vorkommenden Mißbildungen in dieser Hinsicht zeigen bis auf den Mongolismus keine eindeutige Abhängigkeit von der Geburtenfolge. Der Anstieg der Mißbildungsfrequenz beim Mongolismus in Abhängigkeit von der Geburtenfrequenz ist wohl mehr auf das höhere Alter der Multi- und Pluri-Para zurückzuführen als auf den wiederholten Partus, obwohl hiermit der Einfluß der Geburtenfolge auf die Mißbildungsfrequenz nicht bestritten werden soll. Ebenso scheint das gehäufte Auftreten von Extremitätenmißbildungen bei den Erstgebärenden wohl mehr auf die bereits von uns festgestellte Altersabhängigkeit als auf den Partus zurückzuführen zu sein.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Normalgeburten, der gesamten Mißbildungen und einzelner Mißbildungsformen nach der Geburtenfolge

Para geburt	Normal- geburt	Mißge- bild. Kinder	Anen- zephalus	Hydro- zephalus	Spina bifida	Gesichts- spalte	Hypo- spadie	Extre- mitäten- mißbild.	Klump- fuß	Knick- hacken- fuß	Mongo- lianus	Mißb. lianus ohne
I.	89698	(10,9) 975	(0,5) 48	(0,7) 65	(0,7) 64	(1,5) 134	(0,8) 68	(6,4) 573	(1,8) 157	(1,7) 148	(0,4) 34	(10,5) 943
II.	43455	(8,9) 388	(0,4) 19	(0,6) 27	(0,6) 28	(1,5) 65	(0,5) 21	(4,7) 204	(1,3) 57	(1,7) 76	(0,3) 15	(8,6) 373
III.	17119	(9,2) 158	(0,6) 11	(0,3) 5	(0,8) 13	(1,7) 29	(0,5) 8	(4,1) 71	(1,3) 22	(1,0) 17	(0,8) 14	(8,4) 144
IV.	11512	(11,4) 131	(0,4) 5	(0,2) 2	(0,5) 6	(1,7) 20	(0,2) 2	(5,7) 66	(1,1) 13	(1,0) 11	(1,0) 12	(10,2) 117
	161784	(10,2) 1652	(0,5) 83	(0,6) 99	(0,7) 111	(1,5) 248	(0,6) 99	(5,6) 914	(1,5) 249	(1,5) 252	(0,4) 75	(9,8) 1577

die in Klammern gesetzten Zahlen ‰

5. Geschlechtsverhältnisse

Schon in den Anfängen der Bevölkerungsstatistik fiel ein Überwiegen der Knabengeburten gegenüber den Mädchengeburten auf, was größtenteils bei den einzelnen Völkern etwas verschieden stark ausgeprägt ist. Das natale Geschlechtsverhältnis war von 1873 bis 1913 ziemlich konstant: Auf etwa 100 Mädchengeburten kamen knapp 106 (51,5 %) Knabengeburten. Während der beiden Weltkriege stieg dieses Verhältnis auf 108 Knabengeburten an und erreichte in den letzten Jahren wieder den Stand der Jahrhundertwende. Das Geschlechtsverhältnis der von uns untersuchten 161.784 Geburten in den Jahren 1956 bis 1964 in West-Berlin entspricht diesen Werten. Wir fanden 83.319 (51,5 %) männliche und 78.465 (48,5 %) weibliche Geburten, was einem Geschlechtsverhältnis von 1,06 : 1 entspricht.

Bei der Auswertung der Geschlechtsgebundenheit unserer gesamten Mißbildungen finden wir 895 Kinder männlichen Geschlechts zu 757 Kindern weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis von 54,2 % : 45,8 % zeigt somit einen Mehrbefall der männlichen Früchte. Das Hervortreten des jeweiligen Geschlechts ist in den einzelnen Mißbildungsgruppen unterschiedlich.

Bemerkenswert ist die große Affinität weiblicher Früchte zu den neuroektodermalen Mißbildungen mit 58,1 %, die in der Gruppe III nach den einzelnen Mißbildungsformen aufgegliedert sind. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts wird durch das gehäufte Auftreten des Anenzephalus, der in unserem Krankengut ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Früchten wie von 1 : 2 aufweist, ferner durch die Spina bifida mit einem Verhältnis von 1 : 1,6 und die Meningomyelozele von 1 : 2,4 hervorgerufen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) aus dem Zeitraum 1911 bis 1950 und denen von W I N T E R / P A E T Z (76) 1951 bis 1956 (59 %) überein. Die Autoren fanden das weibliche Geschlecht ebenfalls in der Gruppe der neuroektodermalen Mißbildungen am häufigsten vertreten.

In allen weiteren Gruppen dagegen finden wir eine stärkere Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Entsprechend der formalen Bildung der VI. Gruppe, in der die Mißbildungen der Bauch- und Beckenorgane zu verzeichnen sind, tritt ganz besonders das männliche Geschlecht mit 78,7 % hervor. So am stärksten bei der Hypospadie und Eventration.

Der VI. Gruppe schließen sich die Mißbildungen der Knochen und Gelenke an (Gruppe VII). Unter den Extremitäten-Mißbildungen finden wir die immer wieder in der Literatur angegebene stärkere Belastung des männlichen Geschlechts bestätigt. Sie tritt bei uns in einem Verhältnis von 54,9 % : 45,1 % auf.

Der Klumpfuß, der ein heredo-familiäres Vorkommen zeigt, tritt bei Knaben häufiger auf als bei Mädchen. In seinem Standardwerk über angeborene Klumpfüße gibt D E B R U N N E R (19) für das männliche Geschlecht 66,2 % an, dagegen konnten wir jedoch nur 54,9 % bei unserer Auswertung feststellen. Die Angaben von E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) und W I N T E R / P A E T Z (76) liegen ungefähr in dem Bereich der DEBRUNNERSchen Angaben.

Ein auffallend starkes Überwiegen der männlichen Frucht findet sich ferner bei der Syndaktylie der unteren Extremität mit einer Geschlechtsposition von 75,0 % : 25,0 % sowie bei der Phokomelie mit 66,7 % : 33,3 %.

Von besonderem Interesse ist ferner, daß die Sexualpositionen bei den Spaltbildungen des Gesichtes zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben sind. In unserem Material fanden wir ein Verhältnis von 54,2 % : 45,8 %. Diese Zahlenangaben decken sich weitgehend mit denen der Literatur. So stellte G A B K A (33) an einem umfangreichen Krankengut eine Korrelation von 58,05 % männlichen zu 41,95 % weiblichen Patienten fest. Bei G R O T H K O P P (40) liegen die männlichen Werte zwischen 57,3 % und 63,8 % und somit entsprechend die weiblichen zwischen 42,7 % und 36,2 %. Im gleichen Bereich liegen die Angaben von E I C H M A N N (22) 37,7 % : 62,3 % und P A E T Z (76) 39,29 % : 60,71 %.

Da infolge der ungenauen Angaben in den Geburtenbüchern eine weitere Aufschlüsselung der Gesichtsspalten nicht möglich war, möchte ich diese Angaben dem Buch "Hasenscharten und Wolfsrachen" von H.J. G A B K A (33) entnehmen.

Hier wird die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Spaltbildungen von 3142 untersuchten Fällen wiedergegeben. Interessant ist, daß bei den isolierten Spalten des Gaumens und Velums im Gegensatz zu allen anderen Spaltformen das weibliche Geschlecht vorherrscht, siehe weiter oben. Hierauf wies F O G H - A N D E R S E N (26) ebenfalls hin.

Isolierte Gaumenspalten

	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
G A B K A	39,3 %	60,7 %
F O G H - A N D E R S E N	33,9 %	66,1 %

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts von etwa 60 : 40 und bei den isolierten Gaumen- und Velumspalten ein umgekehrtes Verhältnis vorliegt.

Tabelle 15: Geschlechtsverhältnisse einzelner Mißbildungen

<u>Art der Mißbildung</u>	<u>weiblich</u>	<u>%</u>	<u>männlich</u>	<u>%</u>	<u>insgesamt</u>
<u>III. Gruppe</u>					
Schädeldeformität	11	45,9	13	54,1	24
Anencephalus	28	33,8	55	66,2	83
Hydrocephalus	49	49,5	50	50,5	99
Mikro-Makrocephalus	2	50,0	2	50,0	4
Meningo-Encephalocele	-	-	4	100,0	4
Spina bifida	43	38,8	68	61,2	111
Meningo-Myelocele	10	29,4	24	70,6	34
Mongolismus	39	52,0	36	48,0	75
	182	41,9	252	58,1	434

IV. Gruppe

Gesichtsspalte	134	54,2	114	45,8	248
Augenmißbildung	5	62,5	3	37,5	8
Ohrenmißbildung	25	54,4	21	45,6	46
Facialisparese	6	46,2	7	53,8	13
Mißbildungen ohne Angaben	-	-	1	100,0	1
	170	53,8	146	46,2	316

V. Gruppe

Halsfistel	1	50,0	1	50,0	2
Schiefhals	22	62,9	13	37,1	35
Knöcherner Thorax	-	-	1	100,0	1
Mißbildungen ohne nähere Angaben	-	-	1	100,0	1
	23	58,2	16	41,8	39

VI. Gruppe

Eversion	14	58,4	10	41,6	24
Nabel-Zwerchfellbruch	17	70,9	7	29,1	24
Analatresie	20	59,9	14	41,1	34
Hypospadie	94	94,9	5	5,1	99
urogenitale Mißbil- dungen	3	42,9	4	57,1	7
	148	78,7	40	21,3	188

Art der Mißbildung	weiblich	%	männlich	%	insgesamt
<u>VII. Gruppe</u>					
Schultergelenkverlagerung	1	33,4	2	66,6	3
Verlagerung der Hüfte	9	52,9	8	47,1	17
Mißbildung der Wirbelsäule	4	50,0	4	50,0	8
<u>untere Extremitäten</u>					
Polydaktylie	28	46,7	32	53,3	60
Phokomelie	4	66,7	2	33,3	6
Peromelie	13	54,2	11	45,8	24
Oligodaktylie	6	50,0	6	50,0	12
Klumpfuß	144	53,9	105	46,1	249
Knickhackenfuß	122	48,5	130	51,5	252
Syndaktylie	21	75,0	7	25,0	28
Spaltfuß	1	50,0	1	50,0	2
Mißbildungen ohne nähere Angaben	25	56,9	19	43,1	44
<u>obere Extremitäten</u>					
Polydaktylie	27	61,4	17	38,6	44
Phokomelie	9	52,9	8	47,1	17
Oligodaktylie	7	50,0	8	50,0	15
Syndaktylie	15	60,0	10	40,0	25
Klumphand	11		3		14
Knickhand	3	60,0	2	40,0	5
Spalthand	1	50,0	1	50,0	2
Extremitätenmißbildungen ohne nähere Angaben	51	58,7	36	41,3	87
	502	54,9	412	45,1	914
=====					
Mißbildungen ohne nähere Angaben	19		17		36
=====					
Summe der Mißbildungen nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt	1044	54,2	883	45,8	1922
=====					

6. Lebend-Totgeburten (reif, unreif)

Nach § 29 der Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes vom 12. August 1957 gilt ein Kind als totgeboren, wenn es mindestens 35 cm lang ist und weder die natürliche Lungenatmung eingesetzt noch das Herz geschlagen, noch die Nabelschnur pulsiert hat. Als unreif gilt ein Kind mit ein Lebendgewicht von 2.500 g oder weniger und einer Mindestgröße von 48 cm. Nach v. M I K U L I C Z - R A D E C K I (69) ist die Abweichung der Schwangerschaftsdauer von der Norm so größer, je schwerer die Mißbildung ist. Die Tragezeit der Früchte mit geringgradigen Anomalien entspricht derjenigen normaler Kinder.

Um eine Vorstellung von den quantitativen Verhältnissen der Lebend- und Totgeburten zu geben, mag erwähnt sein, daß bei unserem von 1956 bis 1964 durchgesehenen Geburtengut auf 100 Normalgeburten etwa 2 Totgeborene fallen. Eine starke Abweichung von den Normalgeborenen finden wir dagegen bei Kindern mit Mißbildungen. Es entfallen hierbei auf 100 Mißgeburten 12,5 Totgeburten. Unter unseren 1.652 Kindern mit Mißbildungen zeigten 397 das Zeichen der Unreife (Tab. 16)

Tabelle 16: Lebend-Totgeburten

	<u>lebend</u>			<u>tot</u>		
	reif	unreif	insg.	reif	unreif	insg.
I. Akardie	-	-	-	-	-	-
II. Doppelmißbildungen	18	4	22	1	2	
III. Mißbild. des Gehirnschädels, Zentralnervensystems	254	56	310	55	69	124
IV. Mißbild. des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane	265	29	294	11	11	22
V. Mißbildungen des Hals- und Thoraxbereichs	32	5	37	1	1	

	<u>lebend</u>			<u>tot</u>		
	reif	unreif	insg.	reif	unreif	insg.
VI. Mißbildungen im Bauch- u. Beckenbereich	135	26	161	7	20	27
VII. Mißbildungen der Knochen und Gelenke	735	126	861	17	36	53
Mißbildungen ohne Angaben	16	6	22	8	6	14
Summe aller Mißbildungen	1455	252	1707	100	145	245

Unter den lebendgeborenen mißgebildeten Kindern fanden wir durchschnittlich in allen Mißbildungsgruppen über 80 % ausge- tragene Kinder, während bei den Totgeburten die reifen Früch- te zu den unreifen in einem Verhältnis von 40,5 % : 59,5 % standen.

Einen dominierenden Anteil von 56,1 % an den Totgeburten zeig- ten die Mißbildungsgruppen des Gehirnschädels und der Wirbel- säule einschließlich des Zentralnervensystems, unter denen ebenfalls die unreifen stärker vertreten sind als die reifen Totgeborenen. Wie oben erwähnt wurde, ist besonders der Anen- zephalus mit einer hohen Quote von Totgeburten hieran betei- ligt.

Die Gruppe der Extremitäten-Mißbildungen nimmt nur mit 21,2 % an den Totgeburten teil.

Der Anteil der Totgeborenen ist bei den zweitgeborenen Kinder- am niedrigsten. Mit jeder weiteren Ordnungsnummer der Geburt steigt entsprechend mit dem Alter der Mutter die Zahl der Nichtlebendgeborenen. So finden wir die meisten toten Neuge- borenen überhaupt bei Frauen, die mit 43 und mehr Jahren nie- derkommen oder erst im Alter von über 40 Jahren ihr erstes Kind zur Welt bringen.

Inwiefern es sich hierbei um eine Ausstoßung vorwiegend vor

Geburtsbeginn abgestorbener Früchte oder um eine metabasische Totgeburt, d.h. vorwiegend aus mechanischen obstetrischen Ursachen in der Geburt abgestorbener Früchte, handelt, konnte infolge der ungenauen Angaben der Geburtenbücher nicht untersucht werden.

V. Gesamtstatistik nach E I C H M A N N , P A E T Z
und W E I S S E N B O R N

Um zu sehen, ob in den letzten Jahren bei der Häufigkeit der Mißbildungen sich neue Entwicklungen abzeichnen, die bei den Untersuchungen von E I C H M A N N (22) und P A E T Z (76) nicht beobachtet werden konnten, werden die eigenen Ergebnisse mit denen von E I C H M A N N (22) und P A E T Z (76), die die Jahre 1911 bis 1956 umfassen, zusammengefaßt, so daß somit ein Zeitraum von 53 Jahren erfaßt ist (siehe Abb. 10).

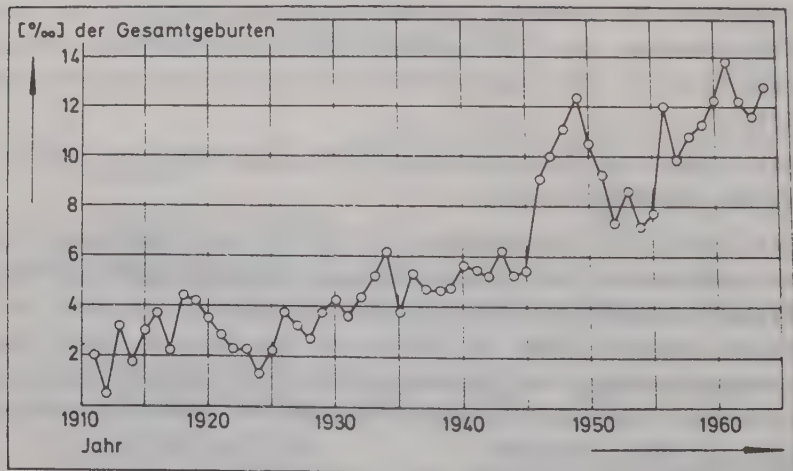


Abb. 10 Mißbildungshäufigkeit in Berlin von 1911 - 1964
in ‰ der Gesamtgeburten

In dieser Gesamtstatistik werden von den eigenen Untersuchungen nur Gesamtmißbildungszahlen berücksichtigt. Die ursprüngliche Einteilung von E I C H M A N N und P A E T Z (76) ist verlassen worden zugunsten einer wesentlich differenzierteren Einteilung nach anatomisch-pathologischen Gesichtspunkten, so daß vergleichbare Werte fehlen.

Wie schon oben erwähnt, zeigt sich während des ersten Weltkrieges ein langsamer, aber stetiger Anstieg der Mißbildungen um ungefähr 4,4 ‰. In den folgenden Jahren kommt es dann wiederum zu einem Sinken auf Vorkriegswerte von 1,3 ‰. Ein langsamer, aber steter Anstieg der Mißbildungshäufigkeit ist ab 1925 bis 1936 zu verzeichnen. Die prozentuale Häufigkeit liegt in diesen Jahren bei 5,4 ‰. Das Absinken der Mißbildungskurve von 1936 bis 1938 versucht S C H W A B - B A U E R (91) durch die rigorosen eugenischen Maßnahmen der nationalsozialistischen Regierung zu erklären.

Mit dem Beginn des zweiten Weltkrieges kommt es dann wiederum zu einem sehr steilen Anstieg der Kurve, die ihren Kumulationspunkt von 12,4 ‰ im Jahr 1948 erreicht.

Die Ergebnisse von W I N T E R und P A E T Z (76), die den folgenden Zeitraum bis 1956 umfassen, zeigen eine gewisse Konsolidierung der Häufigkeit von Mißbildungen mit einem Tausend-satz von ungefähr 8 ‰.

Diesen Angaben schließen sich unsere Mißbildungserhebungen in dem Zeitraum von 1956 bis 1964 an. Es zeigt sich, daß es in diesen Jahren wiederum zu einem Anstieg der Mißbildungskurve gekommen ist, die ihren Gipfelpunkt 1961 mit 13,9 ‰ erreicht. Auffallend ist die Koinzidenz zwischen dem Auftreten von Mißbildungen und der Anwesenheit von Thalidomid auf dem Markt.

In den folgenden Jahren sinken die Werte, sind aber ab 1963 wohl wiederum im Steigen.

VI. Zusammenfassung

Die Mißbildungserhebungen in Berlin in den Jahren 1956 - 1964 haben zu einem Überblick von 1.952 Mißbildungen geführt. Als Material dieser Statistik diente das Geburtengut von 18 West-berliner Kliniken mit insgesamt 161.784 Geburten.

Zunächst wurde auf das Wort "Mißbildungen" und seine verschiedenen Definitionen im Laufe der Zeit eingegangen. Ferner wird der Begriff teratogener Terminationspunkt und die zeitliche und örtliche Entstehung der teratogenen Schädigung sowie Gametopathie und Chromosomenaberrationen erläutert. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Faktoren, die Mißbildungen zur Folge haben können, wie Infektionen, Hormonstörungen der Mutter, Ernährung und Vitaminmangel, Temperatureinflüsse, chemische Faktoren, Sauerstoffmangel sowie Medikamente und Röntgenstrahlen, wurde das statistische Material nach seiner Häufigkeit gegliedert.

Auf unsere 161.784 Geburten entfallen 1.652 mißgebildete Kinder, was einem Gesamtprozentsatz von 10,2 ‰ entspricht. Der Tausendsatz der Mißbildungen insgesamt liegt bei 12,05 ‰.

Infolge von Mißbildungskombinationen entfallen damit auf ein Kind 1,18 Mißbildungen.

Seit dem Jahr 1957 erfolgt ein langsamer stetiger Anstieg der Mißbildungshäufigkeit, der seinen Kumulationspunkt von 13,9 ‰ im Jahr 1961 erreicht.

Ein Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Mißbildungen in Berlin, die nach entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Gesichtspunkten in die folgenden 7 Hauptgruppen geordnet werden:

1. Akardie
2. Doppelmißbildungen
3. Mißbildungen des Gehirnschädels und der Wirbelsäule einschließlich Zentralnervensystem
4. Mißbildungen des Gesichtsschädels und der Sinnesorgane
5. Mißbildungen im Hals- und Thoraxbereich

6. Mißbildungen im Bauch- und Beckenbereich

7. Mißbildungen der Knochen und Gelenke

zeigt einen dominierenden Anteil der VII. Gruppe, die die Extremitätenmißbildungen umfaßt. Sie ist mit über 55 % an den Gesamtmißbildungen beteiligt. Wir errechneten einen relativen Prozentsatz von $5,6 \text{ ‰}$, während er in den Jahren 1911 - 1950 bei $1,3 \text{ ‰}$ nach den E I C H M A N N schen (22) Angaben von 1951 - 1956 bei $1,59 \text{ ‰}$ (P A E T Z (76)) liegt.

Dieser hohe Prozentsatz der Extremitätenmißbildungen ist durch den Klump- und Knickhackenfuß bedingt. Beide Mißbildungen sind zu 3 ‰ an den relativen Extremitätenmißbildungen von $5,6 \text{ ‰}$ beteiligt.

Eine Zunahme der neuroektodermalen Mißbildungen sowie ein Überwiegen dieser gegenüber allen anderen Mißbildungen, wie sie E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) und P A E T Z und W I N T E R (76) fanden, konnten wir nicht feststellen, vielmehr finden wir einen ständigen Rückgang dieser Mißbildungen.

Daß eine Geburt jenseits des 35. Lebensjahres der Mutter zu dem in der Weltliteratur bekannten Anstieg der Mißbildungen kommt, zeigt auch unsere Statistik. Dieser Anstieg ist, wie aus Abb. 8 zu ersehen, hauptsächlich durch den Mongolismus bedingt.

Untersuchungen des Materials auf die Geburtenfolge ergibt keine ursächliche Beziehung.

Das Geschlechtsverhältnis der mißgebildeten Geburten liegt bei 54,2 % männlichen zu 45,8 % weiblichen. Die weiblichen Früchte zeigen eine größere Affinität zu den neuroektodermalen Mißbildungen mit 58,1 %, während wir in allen weiteren Gruppen eine stärkere Bevorzugung des männlichen Geschlechts finden. So auch bei den Extremitätenmißbildungen mit einem Verhältnis von 54,9 % männlichen zu 45,1 % weiblichen Früchten.

Auf 100 Mißgeburten entfallen 12,5 Totgeburten, während bei unserem durchgesehenen Geburtengut auf 100 Normalgeburten etwa 2 Totgeburten kommen. Den dominierenden Anteil von 56,1 % an

den Totgeburten zeigt die Mißbildungsgruppe des Gehirnschädels und der Wirbelsäule einschließlich des Zentralnervensystems.

Abschließend wurde eine Gesamtstatistik der Jahre 1911- 1964 unter Einbeziehung der Ergebnisse von E I C H M A N N und G E S E N I U S (22) und P A E T Z und W I N T E R (76) aufgestellt, so daß ein Zeitraum der letzten 53 Jahre erfaßt ist. Während des 1. und 2. Weltkrieges kommt es zu einem langsamen stetigen Anstieg der Mißbildungen. Einen Höhepunkt erreicht die Kurve in dem Nachkriegsjahr 1948 von 12,4 ‰. Danach kommt es zu einer gewissen Konsolidierung der Mißbildungshäufigkeit von ungefähr 8 ‰.

Wir konnten zeigen, daß es im Zeitraum von 1956 - 1964 wiederum zu einem Gipfelpunkt, nämlich 1961, von 13,9 ‰ gekommen ist.

VII. Literaturverzeichnis

- 1) Antopol, N.: Anatomical changes produced with excessive doses of cortisone in the normal mouse, the pregnant mouse, the fetus and the offspring. 50 Annual meeting of Amer. Ass. Path. a. Bact. Am. J. Path. 29, 612-613, (1953)
- 2) Brachet, J.: Cyto-Embryol. Belgo-Neerl. 50, 1949
- 3) Barthel, G.: Die Häufigkeit der Mißbildungen im Krankengut der Frauenklinik Altona. Inaug.-Diss. Hamburg (1950)
- 4) Baucks, D.: Über kindl. Mißbildungen. Geburtsh. u. Frauenklinik 22, 144 (1962)
- 5) Bergel, F.: Some chemical aspects of abnormal growth. Nature 174, 156-159 (1954)
- 6) Bickenbach, W.: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. Arch. Gynäk. 186, 370-380 (1955)
- 7) Bodjazina, V.I.: Die Entwicklung des intrauterinen Embryos unter den Bedingungen des Sauerstoffmangels des äußeren Milieus. Geburtshilfe und Gynäkologie 3, 3-9 (1953)
- 8) Bodjazina, V.I.: Einige Angaben über den Einfluß der Umgebung auf die Entwicklung der intrauterinen Frucht. Geburtshilfe und Gynäkologie 5, 46-52 (1953)
- 9) Brachet, J.: Embryologie chimique. Sec. ed., Liege, (1947)
- 10) Büchner, F.: Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung. Med. Klin. 47, 605 (1952)
- 11) Büchner, F., Mashett, S.W., Rübsaamen, H.: Elektive Differenzierungsstörungen des Zentralnervensystems am Hühnchenkeim nach kurzfristigem Sauerstoffmangel. Naturwissenschaften 40, 628 (1953)
- 12) Burke, B.S., Stevenson, S.S., Worcester, J., Stuart, H.C.: Nutrition studies during pregnancy; relation of maternal nutrition to condition of infant at birth; study of siblings. J. Nutrit. 38, 453 (1949)
- 13) Charter, T.C.: Recessive lethal-Mutation. Proc. Roy. Soc. B. 147, 402-411 (1957)

- 14) Chang, M.C.: The effects of low temperature on fertilized rabbit ova in vitro, and the normal development of ova kept at low temperature for several days. J. Gen. Physiol. 31, 385-410 (1948)
- 15) Child, C.M.: Differential modification of sand-dollar development in relation to temperature. Physiol. Zool. 23, 140-168 (1950)
- 16) Correns, K.: Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechtes nach Versuchen mit höheren Pflanzen. Berlin, Borntraeger (1907), IV.
- 17) Courrier, R.,
Marois, M.: Action de l'hypothermie experimentale sur la gestation chez le rat. Compt. rend. Soc. biol. 147, 1922-1924 (1953)
- 19) Debrunner, H.: Der angeborene Klumpfuß. Dsch. Orthopädie, Bd. 10, Stuttgart
- 20) Degenhardt, K.-H.: Kritische Phasen der Musterbildung in der Frühentwicklung des Menschen. Klin. Wschr. 43, 245-258 (1965)
- 21) Ehrat, R.: Die Mißbildungen der Neugeborenen an der Universitätsfrauenklinik, Zürich 1921-1944. Inaug.-Diss. Zürich (1948)
- 22) Eichmann, E.,
Gesenius, H.: Die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in den Nachkriegsjahren. Arch. Gynäk. 181, 168 (1952)
- 23) Evans, H.M.: Effects of inadequate vitamin A on sexual physiology of female. L. Biol. Chem. 77, 651-654 (1928)
- 24) Ferrier, A.,
Patry, E.: Recherches sur effects de solution d'alcool ethylique sur les embryons de poulet de 2 a 4 meobes in vitro. Arch. Anat. 20, 6-8 (1935)
- 25) Flamm, H.: Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Pathogenese und Immunologie. Georg Thieme Verlag (1959)
- 26) Fogh-Andersen: Inheritance of hare lip and cleft palate. Med.-Diss. Kopenhagen (1941) Nyt Nordisk Forlag, Anold Busck, Kopenhagen (1942)

- 27) Gabka, J.: Beitrag zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose. Dtsch. Stomat. 2, 10 (1953)
- 28) Gabka, J.: Allgemeine Mißbildungsätiologie unter besonderer Berücksichtigung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhk. 20 (1954)
- 29) Gabka, J.: Zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Fortschr. Kiefer-Ges.-Chir. 1 (1955)
- 30) Gabka, J.: Zur Frage der Erbllichkeit fetaler Gesicht- und Kieferspalten. Zeitschr. ärztl. Fortbild. 51, H. 7 (1957)
- 31) Gabka, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Erzeugung von Phänokopien durch Toxoplasmeninfektion. Zeitschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre (1957)
- 32) Gabka, J.: Tierexperimenteller Beitrag zur Frage der Entstehung primärer Mißbildungen durch die Toxoplasmose. Zbl. allg. Path. 96, 135 (1957)
- 33) Gabka, J.: Hasenscharten und Wolfsrachen. Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1962, 1. Auflage
- 34) Gabka, J. u. Chryssikopoulos: Tierexperimentelle Untersuchungen über keimischädigende Wirkungen des Cortisons. Deutsche Zahnärztl. Zeitschrift 15, Heft 1 (1960)
- 35) Gabka, J. u. Hassiotis, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Sterilisationsbahnung durch Cortisone. Ärztliche Forschung 16, 1541-1550 (1962)
- 36) Giroud, A.: Influence des facteurs toxiques sur les malformations infantiles. Rev. path. comp. 53, 1041-1056 (1953)
- 37) Gesenius, H. Zbl. Gynäk. 1948, 411
- 38) Giroud, A.: Malformations embryonnaires d'origine carentielle. Biolog. Rev. 29, 220-250 (1954)
- 39) Goldschmidt, H.: Die Lehre der Vererbung. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1952

- 40) Grothkopp: Erbllichkeit bei Lippen- und Gaumenspalten. Vox 20, 43 (1943)
- 41) Hale, F.: Relation of material vitamin A deficiency to microphthalmia in pigs. Texas State J. Med. 33, 228-232 (1937)
- 42) Hansborough, L.A.: The effect of increased nicotinic acid in the egg on the development of the chick embryo. Growth 2, 177-184 (1947)
- 43) Harrison, J.,
Klein, I.: Effect of lowered incubation temperature on the growth and differentiation of the chick embryo. Biol. Bull. 106, 48-59 (1954)
- 44) Hasegawa, H.: Effect of thermal shock on the nuclei acids in toad embryos during early stages of Development. Nature 175, 1031-1032 (1955)
- 45) Hedde-Fritz-Neddi: Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse. Georg Thieme Verlag (1959)
- 46) Hedde-Fritz-Neddi: Vererbung beim Menschen und Tier. Georg Thieme Verlag (1961)
- 47) Hegnau, H.: Mißbildungshäufigkeit und Gebäralter. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 11, 777 (1951)
- 48) Hellmann, K.,
Duke, D.J.,
Tucker, D.F.: Prolongation of skin homo-graft survival by thalidomid. British Medical Journal, Vol. 5463, 687-689, 18. Sept (1965)
- 49) Hicks, S.P.: Developmental malformations produced by radiation; timetable of their development. Am. J. Roentgenology 69, 272-293 (1953)
- 50) Hippel, E.: Über experimentelle Erzeugung von angeborenem Star bei Kaninchen nebst Bemerkungen über gleichzeitig beobachteten Mikrophthalmus und Lidcolobom. Arch. Ophth. 65, 326-360 (1907)
- 51) Hisaw, F.L.,
Velardo, J.T.: Inhibition of progesterone in decidual development by steroid compounds. Endocrinology 49, 732-741 (1951)
- 52) Holmes, S.: The sex ratio in infant mortality as an index of a selective death rate. Univ. California Publ. Zool. 29, 267-303 (1926)

- 53) Ingalls, T.H.: Conference on prematurity, congenital anomalies and birth injuries, Presented at a meeting of New York Academy of Medicine, June 5 and 6, (1952)
- 54) Ingalls, T.H.,
Curley, F.J.,
Prindle, R.A.: Anocia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse.
Am. J. Dis. Child 80, 34-45 (1950)
- 55) Jost, A.: Degenerescence des extremités du fœtus de rat provoquée par l'adrenaline.
Compt. rend. Acad. Sc. 236, 1510-1512 (1953)
- 56) Klebanow, D.: Hunger und psychische Erregung als Ovar- und Keimschädigungen.
Geb.- und Frauenheilkunde 12, 812 (1948)
- 57) Klebanow, D.: Die Gefahr der Keimschädigung bei Rückbildungsvorgängen an den weiblichen Genaden. Deutsch. Med. Wschr. 74, 606 (1949)
- 58) Krone: Klinische Untersuchungen zur Ätiologie menschl. Mißbildungen. Dtsch. Med. Wschr. 88, 567 (1963)
- 59) Landauer, W.: The effect of time of injection and of dosage on absolute and relative length of femur, tibiotarsus and tarsometatarsus in chicken embryos treated with insulin or polycarpine.
Growth 17, 87-109 (1953)
- 60) Landauer, W.: Insulin-induced rumpleness in chickens. V. The effect of insulin on the axial skeleton of chicks an adult fowl.
J. Exper. Zool. 105, 317-328 (1947)
- 61) Lacomme, M.: A propos de l'avortement habituel. Le rôle des dysthyroïdies.
Medicine 34, 7-9 (1953)
- 62) Lenz, W.,
Knapp, K.: Die Thalidomid-Embryopathie.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1232 (1962)
- 63) Lenz, W.: Vortrag auf der V. Internationalen Ärztetagung in Verona, 14.9.1963
- 64) Lovtrup, S.: Utilization of reserve material during amphibian embryogenesis at different temperatures. Compt. rend. laborat. Carlsberg, Ser. chim. 28, 400-425 (1953)

- 65) MacKullan, R.A., Eberhardt, L.L.: Tolerance of incubating pheasant eggs to exposure. J. Wildlife Manag. 17, 322-330 (1953)
- 66) Manzke, H., Falk, H.R.: Die Mißbildungen am Geburtsgut der Universitätsfrauenklinik Kiel in den Jahren 1948 bis 1961. Gebh.-Frauenhk. 23, 1088 (1963)
- 67) Mason, K.E.: Foetal death, prolonged gestation, and difficult parturition in rat as result of vitamin A-deficiency. Amer. J. Anat. 57, 303-349 (1953)
- 68) Masson, C.A.: Le procédé du professeur Enrique A. Boer et l'action du formal sur la grossesse. Gynec. et obst. 35, 115-147 (1937)
- 69) v. Mikulicz-Radecki, F.: Geburtshilfe des prakt. Arztes. Leipzig: Barth (1959)
- 70) Mildenstein, F., v. Massenbach, W.: Extremitätenmißbildungen 1950 bis 1962. Ergebnisse einer Umfrage. Gebh. und Frauenhk. 24, 1 (1964)
- 71) Morgan, T.H.: Die stoffliche Grundlage der Vererbung. Berlin, Borntraeger (1921)
- 72) Moore, A.R.: Fertilization and development without fertilization membrane in egg of Dendroaster excentricus. Protoplasma 9, 18-24 (1930)
- 73) Moseley, H.R.: Insulin-induced rumplessness in chickens. IV. Early embryology. J. Exper. Zool. 105, 279-316 (1947)
- 74) Nelson, M.M., Lyons, W.R., Evans, H.M.: Maintenance of pregnancy in pyridoxine-deficient rats when injected with estrone and progesterone. Endocrinology 48, 726-732 (1951)
- 75) Olim, C.B., Turner, H.B.: Anencephaly in fetuses of mother with tetralogy of Fallot; normal infant following Blalock operation. J. Amer. Med. Ass. 149, 932-933 (1952)
- 76) Paetz, A., u. Winter : Die Mißbildungshäufigkeit in Berlin und Umgebung in den Jahren 1951 bis 1956. Inaug.-Diss. Berlin (1957)
- 77) Pagenstecher, H.E.: Über experimentelle Erzeugung von angeborenen Staren und von Mißbildungen des Auges bei Säugetieren. Berichte ü.d. Versammlung d. ophth. Gesellsch., Heidelberg 37, 44-50 (1912)

- 78) Pfaundler, M.: Studien über FrühTod, Geschlechtsverhältnis und Selektion zur intrauterinen Absterbeordnung. Zschr. Kinderhk. 57, 185-227 (1935)
- 79) Petersen, C.E.: Thalidomid und Mißbildung. Med. Welt Nr. 14, 753 (1962)
- 80) Potter: Congenital Malformations 18-22 Juli (1960), 54
- 81) Priesteley, W.O.: The pathology of intrauterine death. London (1887). Zit. nach P.G. Svetlov u. G.F. Korsakova.
- 82) Rauber, A.: Der Überschuß an Knabengeburten und seine biologische Bedeutung. Leipzig [A. Georgil] (1900), G. Thieme
- 83) Russell, L.: X-ray induced mutation in mice. Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol. 16, 327-336 (1951)
- 84) Russell, L.,
Russell, W.: Pathways of radiation effects in the mother and the embryo. Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol. 19, 50 (1954)
- 85) Rübsaamen, H.,
Schellong, G.: Une cause de malformation: manque d'oxygene. Rev. path. comp. 53, 1091-1097 (1953)
- 86) Sachs, M.G.: Die Rolle des Schilddrüsenhormons in der Embryogenese der Wirbeltiere. IX. Wissenschaftliche Tagung des Institutes für Geburtshilfe und Gynäkologie der Akademie der Wissenschaften der UdSSR. Thesen zu den Berichten, 56-57, Leningrad (1957)
- 87) Saller, K.: Die Frage der angeborenen Mißbildungen (einschließlich Thalidomidschäden). Bayerisches Ärzteblatt 18, 845 (1963)
- 88) Saller, K.: Über die Häufigkeit von Mißbildungen in Bayern (2. Mitteilung). Münch. med. Wschr. 106, 737-745 (1964)
- 89) Saller, K.: Ohrmißbildungen in Beziehungen zu Thalidomid. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie 42, 469-490 (1964)
- 90) Schwalbe, E.: Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und der Tiere. Jena (1906)
- 91) Schwabbauer, J.: Die Mißbildungen der Neugeborenen an der Städt. Frauenklinik Charlottenburg in den Jahren 1925 bis 1952. Inaug.-Diss. Berlin (1955)

- 92) Sievers: Klin.-statistische Studien zu aktuellen Mißbildungsproblemen. Sonderdruck "Arzneimittelforschung".
Arzneim.-Forschung 14, 605-655 (1964)
- 93) Smith, A.U.: Effects of low temperatures on living cells and tissues. In: Biological applications of freezing and drying.
New York, 1-62 (1954)
- 94) Stamler, F.W.: Effects of Lathyrus odoratus peas on reproduction in the rat. 40-annual meeting. Am. Soc. Exp. Pathol. Fed. Proc. 14, 420 (1955)
- 95) Stein, W.: Übersicht über die Mißbildungen von Neugeborenen der Jahre 1937 bis 1947 an der Universitätsfrauenklinik Kiel.
Zschr. Verlag 29, 393 (1949)
- 96) Stockard, C.R.: Developmental rate and structural expression; an experimental study of twins, "double monsters", and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development.
Amer. J. Anat. 28, 115-277 (1921)
- 97) Suomalainen, H.O.T.: Occurrence and significance of mucopolysaccharides in growing tissues.
VIII Scand. Physiol. Congr. Acta Physiol. Scand. 31, Suppl. 114, 50-51 (1954)
- 98) Svetlov, P.G.: Die schädliche Wirkung der äußeren Faktoren, die sich in Determination und Differenzierung eines Schwanzrudimentes bei Amphibien zeigen. Archiv für Anatomie, Histologie und Embryologie 16, 205-245 (1937)
- 99) Svetlov, P.G.,
Korsakova, G.F.: Die Entwicklung der Früchte nach Überhitzung des mütterlichen Organismus bei gestörter Innervation des Uterus. In: Die reflektorischen Reaktionen in den Wechselbeziehungen des Mutterorganismus und der Frucht 161-172., Leningrad (1954)
- 100) Svetlov, P.G.,
Korsakova, G.F.: Die morphogenetischen Reaktionen der Frucht (Embryo und Plazenta) auf die Überhitzung des mütterlichen Organismus. In: Die reflektorischen Reaktionen in den Wechselbeziehungen des Mutterorganismus und der Frucht 135-161, Leningrad (1954)

- 101) Svetlov, P.G.: Die Bedeutung der Schädigungen des Embryos in den Frühstadien der Entwicklung für die nachfolgende Embryogenese. IX. Wissenschaftliche Tagung des Institutes für Geburtshilfe und Gynäkologie. Akademie der medizinischen Wissenschaften der UdSSR. Thesen zu den Berichten, 125-127, Leningrad (1957)
- 102) Szily, A.: Über die entwicklungsgeschichtlichen Grundlagen für die Erklärung der kongenitalen Defektbildungen. Berichte der Versamml. d. Ophth. Gesellsch., Heidelberg 37, 40-44 (1912)
- 103) Thalhammer, O.: Pränatale Pathologie. Wien, Klin. Wschr. 65, 1002-1005 (1953)
- 104) Thiersch, J.B.: Therapeutic abortions with folic acid antagonist. 4-aminopteroylglumatic acid. (4-amino P.G.A.) administered by oral route. Amer. J. Obstetr. Gynec. 63, 1298-1304 (1952)
- 105) Thiedemann, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Geburtenfolge und Alter der Mütter auf die Ausbildung der erblichen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Dtsch. zahnärztl. Zeitschrift 6, H. 4, 203 (1950)
- 106) Töndury, G.: Zum Problem der Embryopathia rubeolosa. Untersuchungen an menschlichen Keimlingen verschiedener Entwicklungsstadien. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 7, 307-325 (1951)
- 107) Töndury, G.: Exper. Allg. Res. Suppl. 3, 346 (1955)
- 108) Ueno, J.: Deficiency of vitamin B and endocrine glands of female White rat Jap. J. Obstetr. 17, 267-278 (1934). Ref. Chem. Abstr. 29, 4054 (1935)
- 109) Urner, J.A.: Intra-uterine changes in pregnant albino rat (Mus norvegicus) deprived of vitamin E. Anat. Rec. 50, 175-187 (1931)
- 110) de Vries, H.: Arten und Varietäten und ihre Entstehung durch Mutationen. Berlin, Bornträger (1906)

- 112) Walton, A.,
Edwards, J.,
Hammond, J.: Fertility in farm animals.
J.R. Agric. Soc. 100, I. (1940)
- 113) Varkany, J.,
Roth, C.B.: Congenital malformations induced in
rats by maternal vitamin A deficiency;
effect of varying preparatory diet
upon yield of abnormal young.
J. Nutrit. 35, I-II (1948)
- 114) Waterman, A.I.: Survival of rabbit embryonic tissue
after removal from the uterus and ex-
posure to low temperature.
Anat. Rec. 73, 243-255 (1939)
- 115) Wiedemann, H.R.: Hinweis auf eine derzeitige Häufung
hypo- und aplastischer Fehlbildungen
der Gliedmaßen.
Med. Welt Nr. 37, 1863 (1961)
- 116) Wilson, J.G.,
Barch, S.: Fetal death and maldevelopment re-
sulting from maternal vitamin A defi-
ciency in rat. Proc. Soc. Exper. Biol.
Med. 72, 687-693 (1949)
- 117) Whittle, T.S.: Riboflavin for hatchability. Farming
News and Brit. agriculturist 105, 7
(1953)
- 118) Zangenmeister: Lehrbuch der Geburtshilfe, Leipzig
(1927)
- 119) v. Zimmermann, W.: Die Häufigkeit von Extremitätenmißbil-
dungen in Hamburg 1960-1962. Z. Menschl.
Verb.- und Konstitutionslehre 37, 26
(1963)
- 120) Zschoch, H. und
Fritzsche, F.: Kritische Bemerkung zur Frage der Miß-
bildungszunahme.
Münch. med. Wschr. 85, 1956 (1960)

Herrn Professor Dr.med.dent.Dr.med.Herbert Harnisch
danke ich für die freundliche Übernahme der Dissertation.
Meinen besonderen Dank spreche ich Herrn Privatdozent
Dr.Dr.Gabka für die Überlassung des Themas "Häufung der
Mißbildungen in West-Berlin von 1956-1964 "und für die
hilfreiche Unterstützung bei der wissenschaftlichen
Ausarbeitung aus.

Herrn Professor Dr.Freudenberg (+) verdanke ich die
statistische Auswertung.

L e b e n s l a u f

Am 18.7.1939 wurde ich als Tochter des Chefredakteurs Walter Weissenborn und seiner Ehefrau Maria Weissenborn, geborene Siebertz, in Potsdam geboren. Unser Wohnsitz war Wilhelmshorst bei Potsdam. Als zweiten Wohnsitz hatte mein Vater einen Besitz in Belzig (Mark) übernommen. Hier besuchte ich bis zu meinem 13. Lebensjahr die Rosa-Luxemburg-Schule.

Seit 1952 bin ich in West-Berlin. Hier bestand ich im Frühjahr 1960 mein Abitur an der Sophie-Scholl-Schule.

Im Wintersemester 1960 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Medizin. Im Sommer 1963 bestand ich das Physikum mit "sehr gut" und nach 6 klinischen Semestern, die ich ebenfalls in Berlin belegte, im Frühjahr 1967 das Staatsexamen.

Während meiner Pflichtassistentenzeit war ich bisher auf der Chirurgischen- und auf der Anaesthesie- Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Kulmbach, später auf der Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin tätig und bin zur Zeit an der Augenabteilung des Neuköllner Krankenhauses in Berlin.

